

W. KOLLE UND H. HETSCH

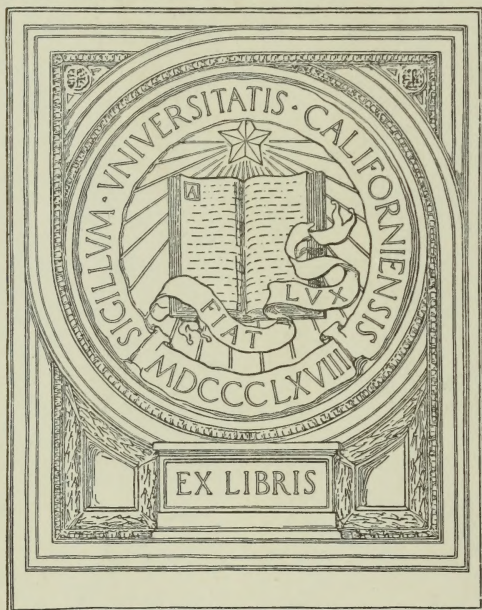
**DIE EXPERIMENTELLE BAKTERIOLOGIE
UND DIE INFektionsKRANKHEITEN**

FÜNFTE AUFLAGE

ERSTER BAND

IRREAN & SCHWARTZBERG
BERLIN - WIEG

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



IN MEMORIAM **WITHDRAWN** UESP
HOWARD MORROW, M.D.

Die Experimentelle Bakteriologie

und die

Infektionskrankheiten

mit

besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre.

Ein Lehrbuch

für

Studierende, Ärzte und Medizinalbeamte

von

Dr. W. Kolle,

Direktor des Institutes für experimentelle
Therapie, o. Honorarprofessor an der
Universität Frankfurt a. Main.

und

Dr. H. Hetsch,

Prof., Privatdozent, Oberstabsarzt
im Sanitätsdepartement des Kriegsministeriums
in Berlin.

Fünfte, erweiterte Auflage.

Erster Band.

Mit 42 mehrfarbigen Tafeln, 135 Abbildungen im Text und 7 Kartenskizzen.

UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL

Urban & Schwarzenberg

Berlin

Wien

N., Friedrichstraße 105b

I., Maximilianstraße 4

1919.

QR46
K81
v.1
1919

Alle Rechte vorbehalten.

Die Benutzung der Original-Abbildungen für andere Werke ohne Quellenangabe
ist nicht gestattet.

Französische Übersetzung von Dr. Carrière-Bern, Atar S. A.-Genf.

Italienische Übersetzung von Prof. De Blasi, Società Editrice Libreria, Mailand.

Spanische Übersetzung im Verlage von Saturnino Calleja
Fernández-Madrid.

Russische Übersetzung in W. S. Ettingers Verlag, St. Petersburg.

Englische Übersetzung in London und Philadelphia.

ULAO TO VIBU
LOPHOS JACOB

Dem Andenken

von


Robert Koch

in Dankbarkeit gewidmet

von

den Verfassern.

05782



Digitized by the Internet Archive
in 2012

Vorwort zur fünften Auflage.

Habent sua fata libelli! Das gilt auch für unser Lehrbuch. Schon zum zweiten Male erscheint es in sturmbelegter Zeit und ist es zum größten Teil unter den erschwerten Verhältnissen, die der Krieg und dann die Revolution mit sich brachten, bearbeitet worden. Die ausländische Literatur, die während des Krieges erschienen ist, hat deshalb nicht so verwertet werden können, wie es im Interesse einer lückenlosen Darstellung des Gebietes auf Grund aller neuen Fortschritte unserer Wissenschaft wünschenswert gewesen wäre. Immerhin sind die wichtigsten Arbeiten ausländischer Autoren, soweit sie zu unserer Kenntnis gelangt sind, berücksichtigt. Von den in deutschen Zeitschriften während des Krieges veröffentlichten Forschungsergebnissen sind die wichtigeren in allen Kapiteln aufgenommen. Wenn auch die kriegerischen und politischen Ereignisse mit ihren unvermeidlichen Rückwirkungen auf Arbeitskraft, ruhige Arbeitsgelegenheit und Nerven an uns nicht spurlos vorübergegangen sind, so waren wir doch bestrebt, den Inhalt des Buches unter Berücksichtigung der neu erschienenen Arbeiten und der Erfahrungen des Krieges überall zu ergänzen. Die Nachprüfung und Bestätigung mancher interessanter Angaben ist bisher nicht erfolgt, sodaß von ihrer Wiedergabe abgesehen werden mußte. Denn das Buch ist auch trotz des seit der ersten Auflage verdoppelten Inhaltes als Lehrbuch gedacht und geschrieben, sodaß in erster Reihe die feststehenden Tatsachen Aufnahme finden müssen. Trotzdem haben wir es aber nicht unterlassen, kritisch die wichtigen strittigen Fragen zu besprechen und auf die Schwierigkeiten hinzuweisen, die der Lösung vieler Probleme noch im Wege stehen. Das gilt namentlich für die Epidemiologie und Prophylaxe der Seuchen, die stets besonders eingehend und von dem Gesichtspunkte aus behandelt sind, die Beziehungen zwischen der Laboratoriumsforschung und den Erfordernissen des ärztlichen und hygienischen Handelns klarzulegen. Umfangreichere Ergänzungen und Umarbeitungen sind vor allem in den Vorlesungen über Anaphylaxie, Cholera,

Typhus, Paratyphus, Ruhr, die Wundinfektionserreger, Gasbrand, Influenza, Rotz, Diphtherie, Tuberkulose, Spirochätenkrankheiten (Syphilis, Rekurrens, Weilsche Krankheit, Spirochätenerkrankungen der Mundhöhle), Chemotherapie, Fadenpilzkrankungen, Malaria und Fleckfieber vorgenommen. In einer neuen Vorlesung wurden die bisherigen Forschungsergebnisse über einige wichtigere tierische Infektionskrankheiten, bei denen man filtrierbare Erreger annimmt, mitgeteilt.

Möge das Lehrbuch in den Jahren angestrengter Arbeit, die den Ärzten und Studierenden das Studium und die Bekämpfung der Infektionskrankheiten in der kommenden Friedenszeit auferlegen wird, Ersprößliches leisten. Wie die Entdeckungen Robert Kochs und seiner Schule und die auf ihnen aufgebauten Lehren im Kriege die deutschen Ärzte befähigt haben, der meisten Seuchen Herr zu werden, so werden sie auch weiter anregend und befruchtend wirken, um immer tiefer in die Probleme, die der Forschung über das Wesen, die Ausbreitung und Verhütung der Infektionskrankheiten noch gestellt sind, einzudringen.

Wie bei den vorhergehenden Auflagen, so gebührt auch bei dieser der Verlagsbuchhandlung Dank und Anerkennung für die hervorragende äußere Ausstattung des Werkes, doppelt bemerkenswert in Rücksicht auf die schwierigen äußeren Umstände, unter denen die Drucklegung erfolgte.

Frankfurt a. M. und Berlin,
Ostern 1919.

Die Verfasser.

Vorwort zur vierten Auflage.

Die Herausgabe der vierten Auflage hat sich leider durch die kriegesischen Ereignisse, die Europa seit mehr als 20 Monaten erschüttern, verzögert. Als der Krieg im August 1914 ausbrach und die beiden Verfasser zum Dienst für das Vaterland ins Feld berief, war der erste Band und auch ein großer Teil des zweiten Bandes größtenteils druckfertig. Während daher alle Arbeiten bis zur Mitte des Jahres 1914 berücksichtigt sind, haben von den später erschienenen nur die wichtigeren bei den Korrekturen berücksichtigt werden können, namentlich in den während des Krieges, in beruflich ruhigeren Zwischenpausen, bearbeiteten Kapiteln des zweiten Bandes.

Wie schon bei der Bearbeitung der dritten Auflage dieses Lehrbuches haben auch bei der vorliegenden die rastlosen Fortschritte der Forschung auf fast allen Gebieten der mikrobiologischen Wissenschaft umfangreiche Erweiterungen und Änderungen in den meisten Kapiteln notwendig gemacht. Trotz der hierdurch bedingten Vermehrung des Umfanges ist der Charakter des Buches im Prinzip nicht verändert. Denn die große und schnelle Verbreitung des Buches in drei deutschen Auflagen und in 7 fremdsprachigen Ausgaben kann wohl als Beweis dafür betrachtet werden, daß das Werk in seiner bisherigen Form die Anerkennung der Fachgenossen und Ärzte gefunden hat. Das Buch soll daher auch in Zukunft ein Lehrbuch, kein Nachschlagewerk sein und kann infolge kritischer Ausschaltung von manchen Untersuchungsergebnissen und nicht allgemein anerkannten Arbeiten den Stoff nicht so bis in alle Einzelheiten behandeln wie ein Handbuch. Wenn es daher auch nicht möglich war, alle Autoren, die auf den betreffenden Gebieten Neues gefunden haben, und jede Arbeit, die einen Fortschritt bedeutet, zu zitieren, so ist doch durch die Anfügung von Literaturübersichten jedem, der sich auf einem Sondergebiete eingehender orientieren will, ein Eindringen in die Literatur und Studium der Quellen ermöglicht. Die Literaturangaben enthalten vorwiegend die einschlägigen Monographien, Lehrbücher, zusammenfassenden

Referate und Quellen der im Texte zitierten, grundlegenden Arbeiten.

Durchgreifende Umgestaltung und Ergänzung erfuhren namentlich die Vorlesungen über „Allgemeine Biologie der pathogenen Mikroorganismen“, über „Desinfektionsmittel und die Grundlagen der Desinfektionslehre“, deren chemische Seite besonders eingehend behandelt wurde. Das Kapitel über „Infektionserreger und ihre Spezifität“ und die Vorlesungen über „Anaphylaxie“, über „Immunität und Schutzimpfung“ sind umgearbeitet und erweitert. Bei den serumdiagnostischen Untersuchungsmethoden wurde wegen seiner praktischen Bedeutung und der Beziehung zur Immunitätslehre das Abderhaldensche Fermentverfahren aufgenommen. Von den speziellen Vorlesungen sind besonders die Kapitel über „Darmbakterien“, „Maltafieber“, „Pest“, „Lepra“, „Influenza“, „Hämoglobinophile Bakterien“, „Diphtherie“, „Tuberkulose“, „Ulcus molle“, „Septicaemia haemorrhagica“ und „Schweinepest“ umgearbeitet und ergänzt worden. Eine wesentliche Umgestaltung und Erweiterung erfuhren fernerhin auch die Vorlesung über die „wichtigsten morphologischen und biologischen Merkmale der Protozoen“, die Kapitel über die „Spirochätenkrankheiten“, die „Schimmelpilze und Sproßpilze“, die „Trypanosomenkrankheiten“, bei denen die neu entdeckten Trypanosomen beschrieben sind, und „Chemotherapie“. In besonderen Kapiteln sind die Vorlesungen über die „Weilsche Krankheit“, deren Erreger zu den Spirochäten zu rechnen sein dürfte, die „Poliomyelitis acuta“ und das „Fleckfieber“ abgegrenzt. Als neue Kapitel wurden „Allgemeines über die sogenannten filtrierbaren Erreger“ und „Bilharziosis“ eingefügt.

Zur Erläuterung der Vorlesungen sind die Tafel und Textabbildungen z. T. erheblich vermehrt worden, stellenweise auch durch Mikrophotogramme, die zum Teil von dem leider zu früh verstorbenen Prof. Dr. E. Tavel-Bern hergestellt sind.

Zur leichteren Orientierung und der Übersichtlichkeit wegen haben wir diesmal die wichtigsten Tatsachen durch Sperrdruck hervorgehoben und für manche technischen oder minder wichtigen Einzelheiten den Kleindruck gewählt.

Die Verlagsbuchhandlung hat es sich wie bei früheren Auflagen auch diesmal angelegen sein lassen, dem Werke eine schöne äußere Ausstattung zu geben, wofür ihr der Dank der Herausgeber und aller derer, die das Buch benützen, gebührt.

Auch beim Studium dieser neuen Auflage wird der Leser fast bei jedem einzelnen Kapitel, ebenso wie es uns bei der Bearbeitung

des Werkes so recht zum Bewußtsein gekommen ist, empfinden, wieviel wir auf den Forschungsgebieten, die in dem Lehrbuche behandelt sind, dem uns allzufrüh durch den Tod entrissenen Begründer der experimentellen Bakteriologie, dem Meister der Ätiologie und Seuchenbekämpfung, zu verdanken haben. Kaum ein größeres Problem in der Erforschung der Infektionskrankheiten, kaum eine Frage von Bedeutung gibt es, zu deren Lösung nicht *Robert Koch* durch seine epochemachenden Entdeckungen und seine von klarem Geiste durchdrungenen Arbeiten den richtigen Weg gewiesen hätte. Seine Ideen werden noch auf lange Zeit hin befruchtend auf allen Gebieten unserer Wissenschaft wirken. Dem Andenken des unsterblichen Meisters, dessen Lebenswerk und dessen Schule so viel dazu beigetragen haben, das so erfolgreiche Rüstzeug zur Bekämpfung der Seuchen in unserem Heere und Volke auch während des jetzigen Krieges zu liefern, sei deshalb auch diese Auflage unseres Werkes gewidmet.

Berlin, im April 1916.

Die Verfasser.

Inhaltsverzeichnis. — I. Band.

1. VORLESUNG:	Seite
Mikroskop und mikroskopisches Arbeiten	1
Einleitung. Immersionslinsen. Apochromate und Achromate. Apertur. Mikroskop für ultraviolettes Licht. Ultramikroskop. Okulare. <i>Abbés</i> Be- leuchtungsapparat. Gang der Strahlen. Untersuchung bei Dunkelfeld- beleuchtung. Praktische Winke.	
2. VORLESUNG:	
Allgemeine Morphologie der pathogenen Mikroorganismen	16
Klassifizierung der Bakterien. Bestandteile der Bakterienzelle. Kern- frage. Körnungen im Bakterienleib. Membran. Kapselbildung. Geißeln. Be- sondere Wuchsformen. Involutionsformen. Sporen der Bakterien.	
3. VORLESUNG:	
Allgemeine Biologie der pathogenen Mikroorganismen	32
Bewegungsfähigkeit. Wachstum auf Nährböden. Vermehrung im Tier- körper. Plasmolyse und Plasmoptyse. Sporenbildung. Physikalische und chemische Leistungen. Enzyme und Fermente. Giftbildung. Parasiten und Saprophyten. Ernährung. Aërobiose und Anaërobiose. Bedeutung der Reaktion. Wachstumstemperaturen. Anpassung und Varietäten. Symbiose und Antagonismus. Mutationen.	
4. VORLESUNG:	
Über Desinfektionsmittel und die Grundlagen der Desinfektionslehre . .	51
Chemische Desinfektionsmittel und ihre Wirkungsweise. Vernichtung von Krankheitserregern im lebenden Organismus. Physikalisch wirksame Des- infektionsmittel. Dampfdesinfektion. Fraktionierte Sterilisierung. Desinfek- tionsprüfungen. Praxis der Desinfektion. Desinfektionsvorschriften.	
5. VORLESUNG:	
Allgemeines über Infektion, Infektionserreger und ihre Spezifizität . . .	76
Geschichtliches. Begriff der Infektion. Schutzvorrichtungen des Körpers. Eintrittspforten und Virulenz der Infektionserreger. Inkubationsdauer. Verlauf der Infektion. Ausbreitung der Erreger. Metastasen. Septikämie und Bakteriämie. Erscheinungen an der Eintrittspforte. Giftwirkungen der Erreger. Fieber. Leukozytose. Milztumor. Erbliche Übertragung von In- fektionskrankheiten. Spezifizitätsgesetz.	
6. VORLESUNG:	
Misch- und Sekundärinfektionen	107
Unterschied zwischen Misch- und Sekundärinfektionen. Zustande- kommen. Übergänge. Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Einteilung der Misch- und Sekundärinfektionen.	

7. VORLESUNG:

Immunität und Schutzimpfung 112

Natürliche Immunität. Resistenz und Disposition. Bedeutung der Phagozytose. Alexine. Natürliche Giftimmunität. Erworbene Immunität. Erworbene Resistenz. Immunisierungsmethoden. Beurteilung von Immunisierungsverfahren. Darstellung von Serumpräparaten in der Praxis. *Ehrlichs* Seitenkettentheorie.

8. VORLESUNG:

Antitoxine 144

Eigenschaften der Toxine. Zusammensetzung und Bildung der Antitoxine. Bindung von Toxin und Antitoxin *in vitro* und im Tierkörper. Chemische Eigenschaften. Entstehung der Antitoxine. Wertbemessung. Gewinnung in der Praxis. Antitoxine als Heilmittel. Ausscheidung. Antitoxine gegen pflanzliche und tierische Gifte. Pollantin. Schlangengiftsera.

9. VORLESUNG:

Bakteriolysine, Hämolysine, Zytotoxine, Opsonine und Bakteriotropine . 163

Bedeutung der Bakteriolysine für die Immunität. Das *Pfeiffersche* Phänomen. Gewinnung, Eigenschaften und Wirkungsweise der Bakteriolysine. Konstitution der Immunkörper und Komplemente. Komplementablenkung. Spezifität. Praktische Verwertung. Zytotoxine. Hämolysine. Opsonine und Bakteriotropine. Zytotropine.

10. VORLESUNG:

Agglutinine 179

Agglutinationsphänomen. Wesen des Agglutinationsprozesses. Auftreten der Agglutinine im Blut. Gewinnung agglutinierender Sera bei Tieren. Agglutinine bei Rekonvaleszenten und Bazillenträgern. Erklärung des Agglutinationsvorganges. Spezifität der Agglutinine. Bedeutung der Agglutinine für die Immunität. Bildungsstätten. Hämagglutinine. Antiagglutinine. Agglutination durch chemische Substanzen. Säureagglutination.

11. VORLESUNG:

Präzipitine 193

Entstehung und Wirkungsweise. Praktische Bedeutung der Eiweißpräzipitine. Herstellung präzipitierender Sera. Spezifität.

12. VORLESUNG:

Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) 204

Experimentelle Grundlagen. Definition. Wesen und Theorie der Anaphylaxie. Antianaphylaxie. Anaphylatoxin. Eigenschaften und Einteilung der Anaphylaktogene. Reaktionskörper. Anaphylaktischer Shock. Praktische und theoretische Verwertbarkeit der Anaphylaxie. Die Serumkrankheit und deren Prophylaxe.

13. VORLESUNG:

Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik 218

I. Methodik der Agglutinationsversuche.

Quantitativer Agglutinationsversuch. Beurteilung. Kontrollproben. Orientierende Agglutinationsprobe.

II. Untersuchung mittelst spezifischer Bakteriolysine.

Pfeifferscher Versuch. Bakterizider Reagenzglasversuch.

III. Die Untersuchung mittelst spezifischer Präzipitine.

IV. Technik des Nachweises von Opsoninen und bakteriotropen Substanzen.	
V. Technik der sogenannten Komplementverankerung nach <i>Bordet</i> und <i>Gengou</i> .	
VI. Technik des Dialysierverfahrens nach <i>Abderhalden</i> .	
14. VORLESUNG:	
Allgemeines über Bakteriotherapie und Serumtherapie	241
I. Bakteriotherapie und die Bedeutung der Opsonine und bakteriotropen Substanzen.	
II. Allgemeines über Serumtherapie.	
Staatliche Kontrolle der Herstellung und Prüfung der Serumpräparate.	
Antinfektiöse Sera und deren spezifische Stoffe. Frage der Polyvalenz.	
Bedeutung der Aggressine.	
15. VORLESUNG:	
Milzbrand	255
Geschichtliches. Der Milzbrandbazillus. Ergebnisse der Tierexperimente.	
Pathologie. Milzbrand des Menschen. Spontanerkrankungen der Tiere.	
Obduktionsbefunde. Diagnose. Epidemiologie. Prophylaxe. Immunität.	
Schutzimpfung. Serumtherapie.	
16. VORLESUNG:	
Cholera asiatica	277
Geschichtliches. Der Cholera vibrio. Cholerainfektion des Menschen.	
Klinisches Bild. Obduktionsbefund. Diagnose. Epidemiologie. Bekämpfung.	
Prophylaxe. Schutzimpfung. Serumdiagnostik und Serumtherapie.	
17. VORLESUNG:	
Typhus abdominalis	317
Geschichtliches. Der Typhusbazillus. Pathogenese des Abdominaltyphus.	
Fundorte der Erreger im kranken Menschen und Nachweis in den Fäzes, im Blute, im Verdauungstraktus, im Harn, im Respirationsapparat, bei Entzündungen und Eiterungen. Untersuchung von Wasser. Immunität.	
Serumdiagnostik. Schutzimpfung. Serumtherapie. Epidemiologie. Dauer-	
ausscheider und Bazillenträger. Trinkwasserepidemien. Nahrungsmittel-	
infektionen. Kontaktinfektionen. Bekämpfung und Prophylaxe.	
18. VORLESUNG:	
Paratyphus und infektiöse Fleischvergiftungen	360
Geschichtliches. Paratyphus B. Der Erreger. Krankheitsbild beim Menschen. Obduktionsbefunde. Mischinfektionen. Paratyphusähnliche Bazillen beim Menschen. Diagnose. Vorkommen des Bazillus in der Außenwelt und bei Tierkrankheiten. Beurteilung der Befunde beim Menschen.	
Epidemiologie. Prophylaxe und Bekämpfung. Immunitätsstudien. —	
<i>Bacillus enteritidis</i> Gärtner. — Paratyphus A. Krankheitsbild.	
Der Erreger. Schutzimpfung.	
19. VORLESUNG:	
Die bazilläre Ruhr (epidemische Dysenterie)	381
Geschichtliches. Ätiologie. Klinische Erscheinungen. Obduktionsbefunde. Die Ruhrbazillen und ihre Differenzierung. Diagnose. Immunität.	
Schutzimpfung und Serumtherapie. Serumdiagnostik. Epidemiologie.	
Bekämpfung.	

20. VORLESUNG:

Über *Bacterium coli commune* und die Darmbakterien 401

Bact. coli commune. Physiologische Bedeutung. Pathogenität für den Menschen. Endogene und exogene Coli-Infektionen. *Bact. coli* als Mischinfektionserreger. Infektionen der Harnwege. *Bact. coli* in den Gallenwegen, bei Eiterungen und Septikämien, bei Darmkatarrhen. — Über Darmbakterien.

21. VORLESUNG:

Pest 419

Geschichtliches. Der Pestbazillus. Pestinfektion des Menschen. Allgemeinerscheinungen. Drüsenpest. Pestseptikämie. Hautpest. Lungenpest. Magen- oder Darmpest. Diagnose beim Lebenden, bei der Leiche. Identifizierung verdächtiger Kulturen. Serundiagnostik. Epidemiologie. Bedeutung der Ratten für die Ausbreitung der Pest. Bekämpfung und Prophylaxe. Immunität. Schutzimpfung und Serumtherapie.

22. VORLESUNG:

Staphylokokken-Krankheiten 456

Geschichtliches. Die Staphylokokken. Hämolsin- und Leukozidinbildung. Chemotaktische Wirkung. Tierpathogenität. Staphylokokken-Erkrankungen des Menschen. Disposition. Immunität. Therapie. Prophylaxe. — *Micrococcus tetragenus*.

23. VORLESUNG:

Mittelmeerfieber 472

Geschichtliches und Verbreitung. Klinische Erscheinungen. Obduktionsbefund. Der *Micrococcus melitensis*. Diagnose. Epidemiologie. Prophylaxe.

24. VORLESUNG:

Meningitis cerebrospinalis epidemica (übertragbare Genickstarre) 479

Geschichtliches. Der Meningokokkus. Klinische Symptome der Genickstarre. Diagnose an der Leiche und beim Lebenden. Feststellung von Keimträgern. Identifizierung verdächtiger Kulturen. Epidemiologie. Prophylaxe und Bekämpfung. Serumtherapie. — *Micrococcus catarrhalis*.

25. VORLESUNG:

Gonokokken-Erkrankungen 501

Geschichtliches. Verbreitung. Übertragung. Der Gonokokkus. Verlauf der Infektion. Chronische Formen und Metastasenbildungen. Komplikationen. Diagnose. Immunität. Serum- und Vakzinetherapie. Prophylaxe und Bekämpfung. „Einschlußblennorrhöe.“

26. VORLESUNG:

Streptokokken-Krankheiten 514

Geschichtliches. Pathogene und saprophytische Streptokokken. Differenzierung. Tierpathogenität. Virulenz-Erhaltung und -Steigerung. Giftwirkung. Hämolsinbildung. Streptokokkeninfektionen des Menschen. Streptokokken als Mischinfektionserreger. *Streptococcus mucosus*. Diagnose. Prophylaxe. Immunität. Streptokokkenserum. Streptokokken bei Tierkrankheiten.

27. VORLESUNG:

Pneumokokken-Krankheiten, im besonderen Pneumonie 538

Geschichtliches. Der Pneumokokkus. Pathogenität für den Menschen. Lobärpneumonie. Atypische und Lobulärpneumonien. Komplikationen der Pneumonie. Pneumokokkenkonjunktivitis. *Ulcus serpens corneae*. Diagnose. Immunität. Serumtherapie. Chemotherapie. — Der *Bacillus pneumoniae* Friedländer. — Ozaena- und Rhinosklerombazillen.

28. VORLESUNG:

Infektionen durch *Bacillus pyocyaneus* 554

Geschichtliches. Der *Bacillus pyocyaneus*. Fermentwirkungen. Pyocyanase. Pyocyaneusinfektionen des Menschen. Immunitätsstudien.

29. VORLESUNG:

Tetanus 561

Geschichtliches. Der Tetanusbazillus. Bedingungen der Infektion. Verbreitung des Tetanusbazillus. Der Tetanus des Menschen. Diagnose. Wirkungsweise des Tetanusgiftes. Bindung des Giftes im Zentralnervensystem. Natur, Konzentrierung und Zusammensetzung des Giftes. Immunität. Schutz- und Heilwirkung des Tetanusserums.

30. VORLESUNG:

Rauschbrand 587

Klinische Kennzeichen. Obduktionsbefund. Der Rauschbrandbazillus. Diagnose. Epidemiologie. Prophylaxe und Schutzimpfung.

31. VORLESUNG:

Gasödem (synonym mit Gasphlegmone, Gasbrand) 594

Charakterisierung. Geschichtliches. Malignes Ödem. Klinisches Bild des Gasödems. Obduktionsbefunde. Pathogenese. Ätiologie. Verschiedene Gruppen der Gasödemerreger. Gang der Untersuchung. Gasödemsera. Chemotherapeutische Versuche.

32. VORLESUNG:

Botulismus 620

Wesen der Krankheit. Klinisches Bild. Der *Bacillus botulinus* und seine Wirkung. Botulismus-Antitoxin. — Nahrungsmittelvergiftungen durch *Proteus*- und *Colibakterien*.

33. VORLESUNG:

Influenza. — Keuchhusten 626

1. Influenza.

Geschichtliches. Ätiologie. Krankheitsbild. Obduktionsbefunde. Der Influenzabazillus und dessen Fundorte beim kranken Menschen. Diagnose. Epidemiologie. Bekämpfung. Immunität.

2. Keuchhusten.

Geschichtliches. Krankheitsbild. *Bordet-Gengouscher* Bazillus und dessen Bewertung. Übertragung. Immunität. Bekämpfung.

3. Pseudoinfluenzabazillen.

34. VORLESUNG:

Septicaemia haemorrhagica der Tiere 641

Geflügelcholera.

Geschichtliches. Der Hühnercholera-bazillus. Verlauf der Infektion. Fundorte der Erreger im Tier. Verbreitung des Infektionsstoffes. Schutzimpfung.

Schweineseuche.

Geschichtliches. Der Schweineseuchebazillus. Verlauf und Pathogenese. Schutzimpfung und Serumtherapie.

Bacillus suispestifer.

Erreger verwandter Tierseuchen.

35. VORLESUNG:

Schweinerotlauf 652

Krankheitsbild. Der Rotlaufbazillus. Pathogenität für den Menschen.

Epidemiologie. Prophylaxe. Schutzimpfung. Serumtherapie.

36. VORLESUNG:

Ulcus molle 658Wesen und Verlauf der Krankheit. Der *Bacillus Ducrey*. Immunität.

1. VORLESUNG.

Mikroskop und mikroskopisches Arbeiten.

An dem Mikroskop (Taf. 1) unterscheidet man das optische System und das Stativ. Das erstere, bestehend aus Objektiv- und Okularlinsen, ist an dem Stativ so angebracht, daß eine rasche und sichere Einstellung der Linsen auf das zu betrachtende Objekt ermöglicht wird. Am Stativ befindet sich ferner ein Beleuchtungsapparat, der es ermöglicht, das Objekt mit einem breiten Lichtkegel von großem Öffnungswinkel zu beleuchten.

*Bestandteile
des
Mikroskopes.*

Die Lehre vom Mikroskop ist eine Wissenschaft für sich geworden. Nicht nur die rein technische Frage der Herstellung der verschiedenen Glassorten und die Kombination der Gläser zu einem Linsensystem erfordern heutzutage umfassende physikalische und chemische Spezialkenntnisse, sondern auch die theoretischen Grundlagen der Lehre vom Mikroskop haben seit den grundlegenden Untersuchungen von *Abbé* eine so komplizierte Gestaltung angenommen, daß es nur Fachmännern, die sich dauernd und speziell mit diesem Teile der Optik beschäftigen, möglich ist, einen sicheren Überblick über alle einschlägigen Fragen zu gewinnen. Es würde weit über den Rahmen dieses Buches hinausgehen, auf die Einzelheiten der verschiedenen modernen mikroskopischen Systeme einzugehen, z. B. auf das Ultramikroskop und das Quarzmikroskop für photographische Aufnahmen mit ultraviolettem Licht. Auch würden hierzu die oft sehr komplizierten physikalischen Formeln herangezogen werden müssen, deren Verständnis eingehende mathematische und optische Einzelkenntnisse voraussetzt. Hier können nur einige mehr praktische Gesichtspunkte und die größten Umrisse der Lehre vom Mikroskop besprochen werden, deren Kenntnis für das praktische Arbeiten mit ihm unentbehrlich ist.

Der für bakteriologische Untersuchungen wichtigste Bestandteil der modernen Mikroskope ist die **homogene Immersion**. Das Prinzip der Immersion wurde in die mikroskopische Technik eingeführt durch *de Amici*, der Wasser als Immersionsflüssigkeit benutzte. Das Verdienst, die homogene Immersion, d. h. die Immersion der Linsen in Zedernöl zuerst zur Nutzenanwendung gebracht zu haben, gebührt *Stephenson*. Der Grad der Vollkommenheit, wie er den heutigen guten Ölimmersionslinsen, namentlich dem apochromatischen Linsensystem innewohnt, ist allerdings erst erreichbar gewesen durch die Forschungen *Abbés*. Ihm gelang es auf Grund genialer Berechnungen und Versuche, die Fehler der älteren Linsensysteme, wie sie bis 1886 konstruiert wurden, auf ein Minimum zu reduzieren, namentlich hinsichtlich der chromatischen Aberration, und ferner die Leistungen der von ihm erfundenen, optisch fast fehlerfreien Systeme (Apochromate) durch die

*Bedeutung
des Öls für
die
Mikroskopie.*

Einführung eines neuen, nach ihm benannten Beleuchtungsapparates auf das Maximum zu steigern.

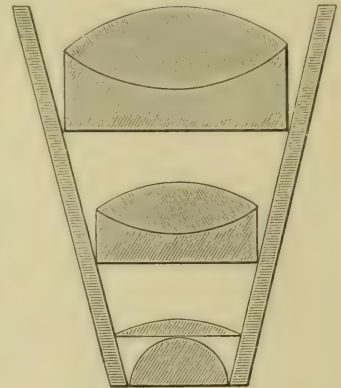
Die Immersion in Zedernöl wird homogen deshalb genannt, weil das Zedernöl den gleichen Brechungsindex wie Glas besitzt und daher eine optisch homogene Verbindung zwischen dem Glas, unter oder auf dem sich die Präparate befinden (Deckglas, Objektträger), und dem Linsensystem schafft. Denn auch die Einbettungsflüssigkeit der Präparate (Kanadabalsam) hat annähernd den gleichen Brechungsindex wie Zedernöl und Glas. Luft sowohl wie Wasser, durch die bei dem Trockensystem oder den Wasserimmersionen die Verbindung zwischen dem Deckglas und der Linse hergestellt wird, haben einen geringeren Brechungsindex als Glas und lenken daher die von dem Objekt kommenden Strahlen ab. Es kann demnach bei Wasserimmersionen und Trockensystemen nur ein viel kleinerer Kegel von Lichtstrahlen in die Objektivlinse gelangen als bei Ölimmersionen. Die in Fig. 2 gegebene schematische Zeichnung erläutert den Gang der Lichtstrahlen.

Unterschiede
zwischen
Achromaten
und Apo-
chromaten.

Die **Objektivlinsen** sind Systeme von Linsen verschiedener Form und Glasart, die optisch homogen miteinander verbunden und in dem Objektiv gefaßt sind. Die vollkommensten Systeme sind die Apochromate *Abbés*. Diese unterscheiden sich, wie *Czapski* in seiner „Theorie der optischen Instrumente“ hervorhebt, von den gewöhnlichen Linsensystemen (Achromate, Aplanate) optisch wesentlich dadurch, daß bei ihnen erstens die sphärische Aberration nicht nur wie bei den gewöhnlichen Linsensystemen (s. Fig. 1) für eine einzige Farbe korrigiert ist, sondern immer für zwei verschiedene Farben des Spektrums, und ferner dadurch, daß stets drei verschiedene Farben des Spektrums in einem Punkt der Achse vereinigt werden. Durch die Erfüllung der letztgenannten zwei Forderungen, wodurch also eine hohe geometrische Vollkommenheit der Strahlenvereinigung erzielt wird, wird das sogenannte sekundäre Spektrum der gewöhnlichen Linsen vermieden. Die **Apochromate** liefern nicht nur scharfe Bilder für die Strahlen einer Farbe, sondern für alle Farben des Spektrums. Bezüglich der Korrektur der chromatischen Aberration ist noch zu bemerken, daß sie bei den Apochromaten in allen zentralen Zonen der Linse erreicht ist. Bei den chromatischen Systemen ist die Farbenablenkung aber weder in der Mitte, noch am Rande der Linsen korrigiert, sondern nur in einer Zone. Und auch in dieser Zone vollkommener Farbkorrektur wird ein Bildpunkt nur für zwei Farben erzielt, während bei den Apochromaten an allen Zonen des Systems eine Vereinigung von drei Farben in einem Punkte erzielt wird.

Hieraus ergeben sich für die Apochromate die Vorteile, daß die Bilder mikroskopischer Präparate fast im ganzen Sehfeld gleich scharf sind und die natürlichen Farben der Objekte unverfälscht wiedergegeben werden. Es ist allerdings nicht möglich, das Bild zu gleicher Zeit am

Fig. 1.

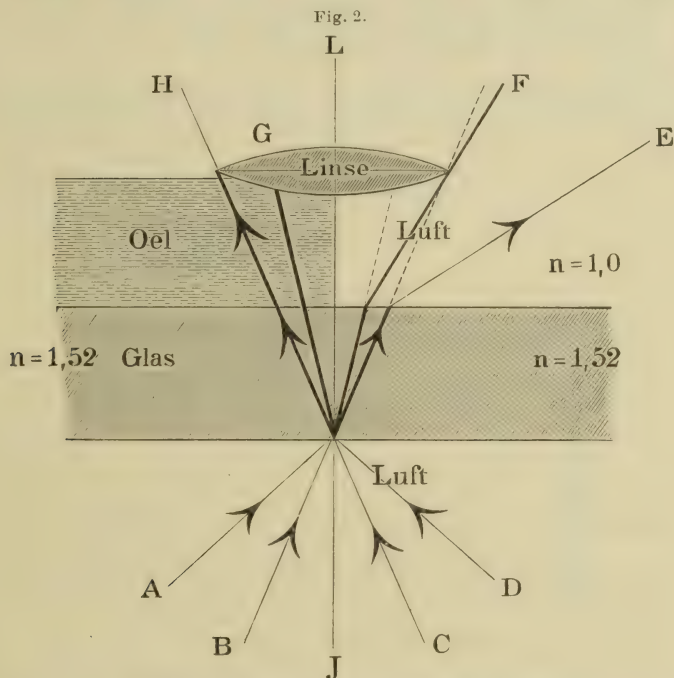


Schematischer Durchschnitt durch die Systeme einer Immersionslinse.

Rand und in der Mitte der Linsen scharf zu sehen, denn die Bildfläche ist gekrümmt. Mit Hilfe der Mikrometerschraube muß derjenige Teil des Bildes, den man betrachten will, scharf eingestellt werden.

Die Strahlen, welche in die Objektivlinsen eintreten, bilden einen Kegel, der durch den Öffnungswinkel gemessen wird. Der Scheitel dieses Winkels liegt im Brennpunkt des Linsensystems; er muß, damit die Strahlen des Systems durchdringen können, natürlich kleiner sein als 180° . Die Kraft einer Linse, mikroskopisch kleine Dinge dem Auge oder der photographischen Platte sichtbar zu machen, d. h. aufzulösen, hängt nun einmal ab von der Größe des Öffnungswinkels der

*Bedeutung
des Öffnungs-
winkels für
die Wirkung
der Linsen.*



Ablenkung der Strahlen durch Luft, Glas und Öl.

in die Objektivlinse eintretenden Strahlen und zweitens vom Brechungsexponenten. *Abbé* hat gezeigt, daß das Auflösungsvermögen eines Systems proportional ist einer bestimmten Beziehung des Öffnungswinkels und des Brechungsexponenten. Für diese Beziehung hat *Abbé* eine Formel gefunden und für sie zugleich den Ausdruck „numerische Apertur“ eingeführt. Die **numerische Apertur** ist gleich $1,52$ (Brechungsexponent des Glases) mal dem halben Sinus des Öffnungswinkels:

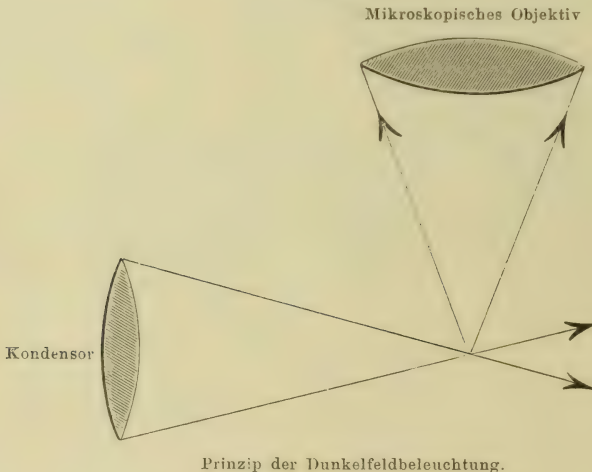
$$\text{numerische Apertur} = 1,52 \sin \frac{\alpha}{2} \quad (\text{Fig. 2}).$$

Je größer der Öffnungswinkel ist, desto stärker ist dementsprechend die Auflösungskraft des Systems. Daher sind Trockensysteme und Wasserimmersionen ihres geringeren Öffnungswinkels wegen nicht imstande, dasselbe zu leisten, wie Ölimmersionen.

Es hat nun nicht an Versuchen gefehlt, die Leistungsfähigkeit der Objektivlinsen zu erhöhen. Diese hängt ab von dem Auflösungsvermögen der Linsen und der geometrischen Vollkommenheit der Strahlenvereinigung in den Bildpunkten. Durch die Konstruktion der Apochromate von *Abbé* ist bei nutzbarer Vergrößerung die Grenze der Auflösungsfähigkeit des Mikroskops erreicht. Diese Grenze ist durch die Wellenlänge des benutzten Lichtes mitbedingt, denn die Bildähnlichkeit mikroskopischer Objekte nimmt stark ab, sobald die Objekte sich in ihrer Größe der Länge der Lichtwellen erheblich nähern. Eine stärkere Auflösung kann nur durch Licht von kürzerer Wellenlänge erzielt werden, als sie das gewöhnliche weiße Licht besitzt. Tatsächlich leistet blaues Licht mehr als das weiße, dessen gelbgrünliche Strahlen eine größere Wellenlänge haben.

Sehr reich an blauen, violetten und ultravioletten Strahlen neben den sichtbaren sind die Funken einer Leydener Flasche. Unter diesen Strahlen, die sich

Fig. 3.



mit Hilfe eines Prismas trennen lassen, haben die ultravioletten Strahlen starke Wirkungen auf die photographische Platte und können also so zur Gewinnung von Bildern der Objekte dienen. In den gewöhnlichen Mikroskopen wird von den kurzwelligen ultravioletten Strahlen zu viel absorbiert. Um nun für diese Zwecke ein brauchbares Mikroskop zu erzielen, mußten die Linsen aus einem Material hergestellt werden, das die ultravioletten Strahlen durchläßt. Bei dem von *Köhler* und *Rohr* konstruierten Mikroskop für ultraviolettes Licht sind die Objektivlinsen aus geschmolzenem Quarz geschliffen. Der Beleuchtungsapparat ist eine Kombination von Bergkristalllinsen und Prismen, durch die aus dem Bilde des Funkens die ultravioletten Strahlen, und zwar nur eine schmale Linie des Spektrums (Magnesiumlinie, Wellenlänge 280μ , und Kadmiumlinie, 275μ) in die Objektivlinsen geworfen werden.

Auf diese Weise lassen sich theoretisch Feinheiten von Objekten auflösen und auf dem Umwege der photographischen Platte dem Auge sichtbar machen, welche das gewöhnliche Mikroskop nicht zeigen kann. Aber das Verfahren ist sehr umständlich und die scharfe Einstellung der Präparate schwierig. Durch weitere Verfolgung des Prinzipes gelingt es aber vielleicht, praktisch brauchbare Mikroskope mit noch viel größerem Auflösungsvermögen zu konstruieren.

Während es sich bei dem eben beschriebenen Mikroskop um Erzeugung von wirklichen Bildern der Objekte handelt, werden bei dem sogenannten Ultramikroskop von *Siedentopf* nur die Abstände isolierter Teilchen sichtbar gemacht.

Das Prinzip dieses Mikroskops beruht darauf, daß bei Dunkelfeldbeleuchtung, bei der die zentralen Strahlen durch eine Metallscheibe abgeblendet und nur die Randstrahlen wirksam sind, kleinste Teilchen selbstleuchtend gemacht werden. Dies geschieht, wenn in das zu untersuchende Objekt Strahlen senkrecht zur optischen Achse des Mikroskops mittelst eines Kondensors geschickt werden. *Siedentopf* drückt das Prinzip dieses Mikroskops gemeinverständlich in folgender Weise aus: „Bekanntlich werden Staubteilchen, die in einem abgeschlossenen Raum frei in der Luft schweben, sofort sichtbar, sobald ein Bündel Sonnenstrahlen durch einen Spalt hindurch in das dunkle Zimmer dringt und das beobachtende Auge in einer zu den Sonnenstrahlen annähernd senkrechten Ebene auf die dadurch erhellten Teilchen schaut. Verstärkt man Beleuchtung und Beobachtung durch Anwendung eines Kondensors und eines Mikroskopsystems in der dargestellten Anordnung, so hat man im Prinzip ebenfalls meine Methode skizziert“ (Fig. 3).

Das Ultramikroskop hat, da es keine wirklichen geometrischen Abbildungen der Objekte liefert, für bakteriologische Zwecke keinen großen Wert. Zwar werden, obwohl das Auflösungsvermögen der Linsen nicht gesteigert ist, ultramikroskopische Teilchen mit Hilfe der ingenösen Vorrichtung der Belichtung sichtbar gemacht, aber die Deutung der Bilder ist, weil nur die selbstleuchtenden und mit großen Diffraktionsräumen versehenen kleinsten Teilchen gesehen werden, außerordentlich schwierig. Es ist nicht möglich, an Mikroorganismen mehr morphologische Details nachzuweisen, als mit den gewöhnlichen Mikroskopen, oder noch unbekannte kleinste Lebewesen mit Sicherheit als solche im Ultramikroskop zu erkennen. Für die Untersuchung von gelösten oder kolloiden Stoffen aber mag dieses Mikroskop der Kolloidchemie gute Dienste leisten, da Abstände der Teilchen erkannt werden, die nicht viel größer sind, als die Wellenlänge des benutzten Lichtes beträgt.

Die Objektivlinse entwirft ein reelles umgekehrtes Bild von dem Gegenstande, auf den sie eingestellt ist. Dieses umgekehrte reelle Bild kann auf einem Schirm aufgefangen oder mittelst Linsen (Okular) noch einmal vergrößert werden, bevor es in das menschliche Auge gelangt. Je weiter das Okular von der Objektivlinse entfernt ist, desto stärker ist die Vergrößerung. Die Lichtstärke nimmt mit dem Abstand zwischen Okular und Objektiv ab. Die den Mikroskopen für die einzelnen Linsensysteme und Okulare beigegebenen Vergrößerungstabellen, die mit Hilfe der Berechnung gefunden werden, beziehen sich auf eine Sehweite von 250 mm, bei der die Tubuslänge meist 160 mm beträgt.

*Optische
Wirkung der
Objektivlinse.*

Die Okulare bestehen aus zwei von einander getrennten Linsensystemen (Fig. 4 u. 5). Die dem Objektiv zunächst gelegene Linse hat den Zweck, die divergenten Strahlen des reellen Bildes konvergent zu machen, damit ein größerer Teil derselben von der dem Auge des Beobachters zunächst liegenden Okularlinse aufgenommen werden kann. Diese letztere, eine plankonvexe Linse, macht die Strahlen noch stärker konvergent. Die gegen das Auge des Beobachters sich vereinigenden Strahlen werden dann von dem Auge in der umgekehrten Richtung projiziert und erzeugen so im Auge des Beobachters ein umgekehrt virtuelles Bild des Gegenstandes.

*Optische
Wirkung der
Okulare.*

Die Okulare haben nicht nur den Zweck, die Bilder zu vergrößern, sondern sie dienen auch zur Korrektur von etwaigen Fehlern der Bilder. Selbst bei den Apochromaten sind nämlich in den außeraxialen Teilen des Sehfeldes Farbenfehler verblieben. Die Kompensationsokulare, die zu den Apochromaten gehören, sind absichtlich vermöge ihrer Konstruktion am Rande des Sehfeldes mit Farbenfehlern in entgegengesetztem Sinne und in dem gleichen Grade wie die Objektivlinsen ausgestattet. Es ist daher mit ihrer Hilfe möglich, diejenigen optischen Fehler, welche in dem von den Objektivlinsen erzeugten Bilde noch vorhanden sind, vollkommen zu kompensieren.

sieren. Apochromate von *Zeiss* mit Kompensationsokularen liefern die vollkommensten farbenreinen Bilder, die überhaupt mit den modernen optischen Hilfsmitteln zu erzielen sind.

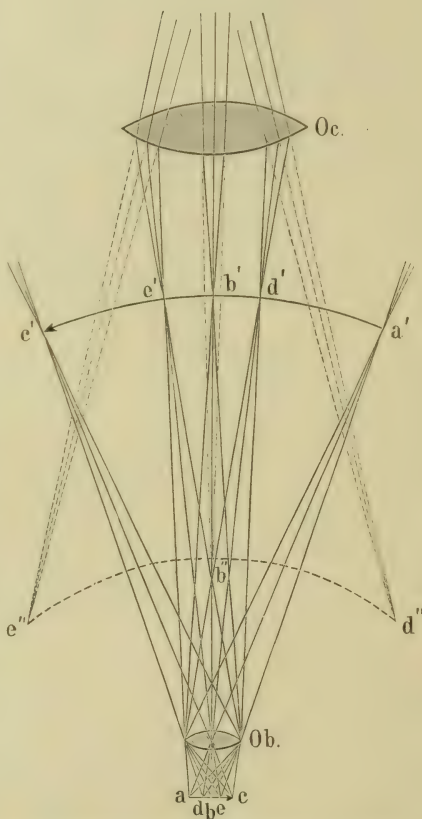
Zusammen-
setzung,
Zweck und
Wirkung des
Abbéschen
Beleuch-
tungs-
apparates.

Von der Benutzung von Ölimmersionen untrennbar ist, wenn durchfallende Strahlen verwandt werden, die Anwendung des **Abbéschen Beleuchtungsapparates**. Dieser besteht aus dem Spiegel und dem Abbéschen Kondensor. Der Spiegel ist auf der einen Seite plan, auf der anderen hohlgeschliffen. Es gibt drei verschiedene Systeme des Kondensors, die sich in ihren Aperturen unterscheiden. Für das gewöhnliche bakteriologische Arbeiten kommen die Systeme 1:1 und 1:4, für photographische Zwecke diejenigen mit Luftschicht in Frage. Der Beleuchtungsapparat vereinigt die von einer künstlichen oder natürlichen Lichtquelle kommenden Strahlen, mögen sie nun parallel oder konvergent auffallen, so, daß in der Ebene des zu untersuchenden Objektes ein Bild der Lichtquelle entsteht. Der Apparat ist so konstruiert, daß parallel in ihn von unten eintretende Strahlen unmittelbar über ihm zur Vereinigung gebracht werden, während konvergente Strahlen entsprechend höher zur Vereinigung gelangen. Um deshalb immer in dem stets am selben Orte befindlichen mikroskopischen Objekt ein Bild der Lichtquelle zu erzielen, ist es notwendig, daß der Abbésche Apparat verstellbar ist.

Die Strahlen, die aus dem Abbéschen Apparat austreten, bilden, gleichviel ob sie konvergent oder parallel in ihn eintraten, stets einen Kegel mit sehr großem Öffnungswinkel (Fig. 6). Der

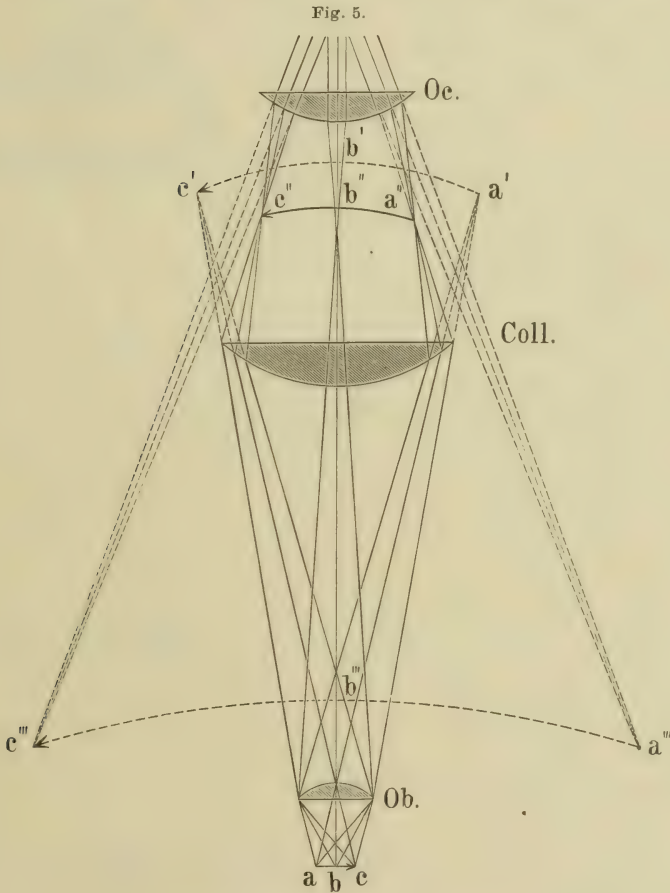
Scheitel dieses stumpfen, etwa 120° betragenden Winkels liegt in der Ebene des Präparates. Bei voller Ausnutzung des Kondensors, d. h. also ohne Ablendung der Randstrahlen, wird das Objekt so vom Licht überflutet, daß bei ungefärbtem Präparat das Strukturbild stark verschwindet, ausgelöscht wird. Vortrefflich kann man diese Auslöschung des Strukturbildes an einem ungefärbten Schnitt von tierischem Gewebe beobachten, in dem bei Benutzung des vollgeöffneten Abbéschen Apparates, also bei maximaler Beleuchtung, Einzelheiten der Struktur dem Auge verborgen bleiben. Selbst dem geübtesten Beobachter ist es nicht möglich, die Form der

Fig. 4.



Gang der Strahlen durch ein einfaches Mikroskop.
Nach Frey.

einzelnen Zellen, deren Konturen, die Interzellularsubstanz zu unterscheiden. Der Grund für diese Erscheinung ist darin zu suchen, daß alle genannten Objektteile sich nicht durch ihre Färbung, sondern nur durch ein verschieden starkes Lichtbrechungsvermögen unterscheiden. Die Konturen der Zellen, elastischen Fasern usw. können also nur durch Diffraktionserscheinungen der Strahlen an ihren Grenzen sichtbar werden. Der aus dem *Abbéschen* Kondensor kommende Lichtkegel verhindert aber die Entstehung von Diffraction, indem die einander gegenüber-



Wirkung der Kollektivlinse. Nach *Frey*.

liegenden Strahlenbündel sich in ihren Diffraktionswirkungen gegenseitig paralysieren. Das Strukturbild, das also tatsächlich durch den *Abbéschen* Apparat ausgelöscht ist, tritt sofort zutage, sobald die Wirkung der Randstrahlen des *Abbéschen* Kondensors durch Einführung einer Blende ausgeschaltet wird. Je enger die Irisblende geschlossen wird, desto mehr kommt nur der zentrale Strahlenkegel mit kleinem Öffnungswinkel zur Wirkung; es entstehen an den Grenzen der einzelnen Teile des Objektes Diffraktionsräume, wodurch das Strukturbild sichtbar wird. Ein gefärbtes Präparat wird bei Verwendung des vollen Beleuch-

tungskegels an Übersichtlichkeit und Hervortreten der Details gewinnen, wenn einerseits die Konturen der ungefärbten Teile ausgelöscht werden und andererseits die stärker gefärbten Teile (z. B. Zellkerne, Bakterien, Zellmembranen) besonders hervortreten. Durch die Benutzung der Randstrahlen des *Abbéschen* Apparates, also ohne Abblendung und bei maximaler Beleuchtung wird dieser Zweck am besten erreicht werden. An den stärker gefärbten, gewissermaßen klumpigen Teilen wird ein um so differenzierteres Bild erzeugt, je mehr Licht durch den *Abbéschen* Apparat in die Ebene des Objektes dringt.

*Gang der
Strahlen im
Mikroskop.*

Der Gang der Strahlen gestaltet sich folgendermaßen:

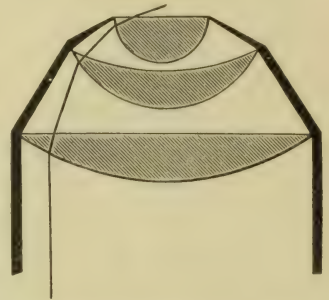
Von dem Objekte abc (s. Fig. 5) würde das reelle umgekehrte Bild $a'b'c'$ entstehen, wenn der Gang der Strahlen nicht durch die Kollektivlinse unterbrochen würde. Durch letztere werden sie aber in $a''b''c''$ zur Vereinigung gebracht, und so entsteht das umgekehrte reelle Bild $a''b''c''$. Dieses reelle Bild wird mit der dem Auge am nächsten liegenden Linse betrachtet, d. h. die von $a''b''c''$ ausgehenden Strahlen werden nach der Achse zu gebrochen. Das Auge sieht die Strahlen dann nicht so, als ob sie von $a''b''c''$ ausgingen, sondern von $a'''b'''c'''$, und projiziert das virtuelle Bild in diesem Abschnitt des Raumes. Durch die Kollektivlinse wird also das Gesichtsfeld vergrößert.

An der Stelle, an welcher das reelle, von der Kollektivlinse entworfene Bild entsteht, ist in vielen Okularen eine kleine Scheibe angebracht. Durch Auflegen eines Stückchens durchsichtigen Papiers auf diese Scheibe kann man sich das reelle Bild jederzeit sichtbar machen.

Das Schema zeigt, wie mit der Verlängerung und Verkürzung des Tubus die Vergrößerung stärker oder geringer wird. Denn mit der Entfernung der Kollektivlinse von der Objektivlinse nehmen die Abstände der Vereinigungspunkte der Strahlen von der optischen Achse zu, d. h. das Bild wird größer.

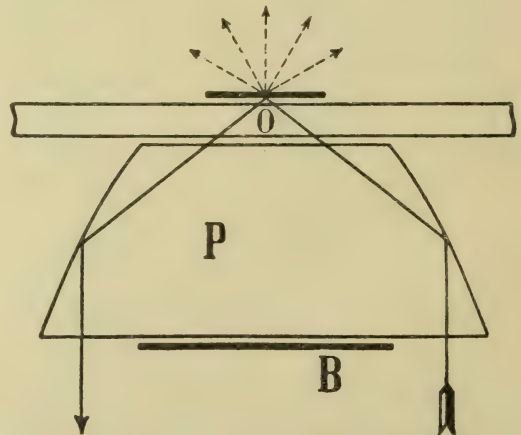
Nicht zu verwechseln mit der Dunkelfeldbeleuchtung, wie sie durch Abblendung an der Objektivlinse für die Zwecke der ultramikroskopischen Untersuchung nach *Siedentopf* erreicht wird, ist die einfache Dunkel-

Fig. 6.



Gang der Strahlen durch den *Abbéschen* Kondensor.

Fig. 7.



Strahlengang im Paraboloidkondensor. Nach *Siedentopf*.

*Dunkelfeld-
beleuchtung
durch
Spiegelkon-
densoren.*

feldbeleuchtung mit Hilfe von **Spiegelkondensoren**. Hierbei sollen intensiv beleuchtete Mikroteilchen auf dunklem Hintergrunde erscheinen. Zur Erzielung des letzteren dürfen die beleuchtenden Strahlen nicht in das Objekt selbst eindringen. Bei dieser Art der Herstellung eines Dunkelfeldes erfolgt die Abblendung im Immersionskondensor. Nach *Jentzsch* und *Siedentopf* sind drei Konstruktionen besonders brauchbar:

1. das Paraboloid von *Wenham* (1856), von *Siedentopf* und *Zeiss* 1904 und 1907 konstruiert;

2. die Konstruktion von *Stephenson* (1879), die eine konkave Kugelzone, verbunden mit einer Ebene, benutzt und 1906 von *Heimstädt & Reichert* ausgeführt wurde;

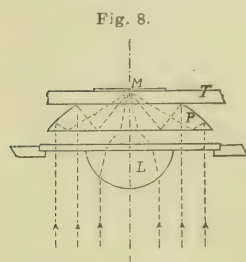
3. das bispährische System von *v. Ignatowsky*, das eine Verbindung einer konvexen mit einer konkaven Kugelzone benutzt und seit 1909 von *Leitz-Wetzlar* ausgeführt wird.

Die Irisblende muß dabei völlig geöffnet sein. Als kräftige Lichtquelle kann man das Licht einer Gasglühlampe wählen, das man durch eine mit Kupfervitriollösung gefüllte Kugel fallen läßt. In neuerer Zeit haben wir mehr und mehr elektrische Bogenlampen mit kleinen Lichtbogen, sog. Liliputlampen, eingeführt, die sich nach Einschaltung eines Widerstandes an jede Lichtleitung einschalten lassen. Mit Hilfe des Planspiegels, der mit Licht auch an den Randpartien vollkommen erfüllt sein muß, wird das Licht in das Paraboloid bzw. in den ganz nach oben gestellten *Abbéschen* dreilinsigen Kondensor (am besten mit normaler Apertur 1·4) und von dort in den Spiegelkondensor und von dort in das Präparat geworfen, nachdem zwischen Kondensor und Objektträger durch Öl eine homogene Verbindung hergestellt ist. Es sind möglichst dünne und gut gereinigte Objektträger zu verwenden, die Deckgläser müssen ebenfalls besonders sorgfältig gereinigt und möglichst dünn sein. Das Präparat wird mit starken Trockensystemen oder Ölimmersionen, am besten Apochromaten betrachtet. Wegen der flächenhaften Lichtquellen ist es empfehlenswert, die Beobachtungssysteme mit einer Einhängeblende (s. Fig. 10) oder durch Lackringe zwischen den Objektivlinsen bis auf 0·85 Ap. abzublenden. Ungefärbte Gegenstände, wie Bakterien und Zellbestandteile, zeigen dann helleuchtende Konturlinien, durch die sie sofort dem Auge auffallen. Selbst ganz feine Mikroben, z. B. die Syphilisspirochäten, können mittelst dieser Methode leicht und sicher aufgefunden werden.

Der Paraboloidkondensor ist sphärisch besser korrigiert, als der gewöhnliche Kondensor, und ist frei von Farbenfehlern, weil die Strahlen nicht durch Brechung, sondern durch Spiegelung gesammelt und daher vollständig vereinigt werden. Die Strahlen gehen, wie Fig. 7 zeigt, durch den Kondensor *P*, einen plankonvexen Glaskörper, dessen konvexe Krümmung ein Rotationsparaboloid darstellt, und werden im Fokus des Paraboloids am oberen Rande des Objektträgers *O* reflektiert, sobald sich Luft darüber befindet. Der Punkt *O* ist zugleich der Ort, von dem abgebeugte Strahlen ausgehen. Diese sind bestimmt zum Eintritt in die Objektivlinse des Mikroskops. Es können bei dieser Dunkel-feldbeleuchtung nur Strahlen von der normalen Apertur 1·1—1·4 zur Wirkung kommen, denn die zentrale Blende hält alle Strahlen von 0—1·1 Apertur zurück, und alle Strahlen, welche größere Apertur

haben als 1·4, gelangen nicht im Fokus des Paraboloides zur Reflexion. Wenn die Blende *B* gut zentriert ist, fehlen alle farbigen Beugungsränder im Bilde.

Der Paraboloidkondensor kann an jedem Mikroskop an Stelle des gewöhnlichen Kondensors angebracht werden, wenn die Schiebhülse des letzteren die übliche Weite von 36·8 mm besitzt. Nachdem der Kondensor mit seiner oberen Fläche direkt an die Tischfläche des Mikroskops geschoben ist, wird mit Öl eine kontinuierliche Verbindung



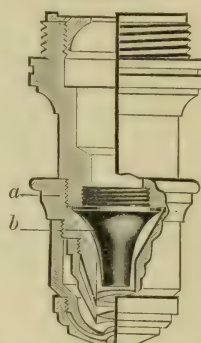
Schema des Reichertschen Kondensors.

zwischen Objektträger und Kondensor hergestellt. Die Objekte werden auf dünnen Objektträgern in Öl eingebettet und mit einem mittelstarken oder starken Trockensystem, das mittelst einer Zentriervorrichtung am Tubus eingeschraubt ist, untersucht. Die Kompensationsokulare müssen stark sein.

Der *Reichertsche* Spiegelkondensor (Fig. 8) besteht aus einer plankonvexen Linse *P*, deren gekrümmte Fläche in der Mitte parallel der Planfläche abgeschliffen ist. Es entstehen dadurch zwei Planflächen. Die gekrümmten Teile sind versilbert. Dadurch, daß eine zentrale Blende vor der Linse *P* angebracht ist, können nur die beiden äußeren der in Fig. 8 gezeichneten Strahlenpaare auf die versilberte Fläche gelangen. (Die Linse *L* in der Zeichnung muß durch die eben angeführte Blende ersetzt gedacht werden.) Die Strahlen treffen unter so stumpfen Winkeln in der Präparatenebene zusammen, daß sie, bei Benutzung von Trockenobjektiven wenigstens, total nach abwärts reflektiert werden. Nur bei Benutzung von Immersionsobjektiven dringt ein Teil der Strahlen aus dem Objekt in das Objektiv ein. Dort müssen sie, damit der Beobachter durch kein direktes Licht geblendet wird, durch eine im Innern des Objektivs angebrachte rohrähnliche Randblende (Fig. 9) zurückgehalten werden. Die äußeren Strahlen des Beleuchtungsbündels, die vom Mikroskopspiegel in den Kondensor gelangen, haben die numerische Apertur 0·85—1·4 und werden in einem zwischen Deckglas und Objektträger gelegenen Punkt *M* konzentriert.

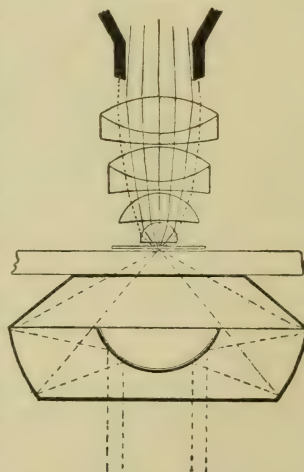
Der Spiegelkondensor der Firma *C. Leitz-Wetzlar* ist von Dr. *F. Jentzsch* nach dem dritten Prinzip konstruiert, bei dem zwei reflektierende spiegelnde Flächen, eine konkave und eine konvexe, verwandt sind. Die Anordnung der Flächen und der Gang der Strahlen ist aus

Fig. 9.



Objektiv (a) mit Randblende (b).

Fig. 10.



Verlauf der Strahlen bei Verwendung einer Ölimmersion $\frac{1}{12}$ mit Trichterblende.

Fig. 10 zu ersehen. Bei dieser Anordnung können Farbenfehler, weil die Strahlen nur gespiegelt, nicht gebrochen werden, nicht auftreten, die sphärische Aberration ist durch technische Vollkommenheit der Spiegelflächen sehr reduziert. Die Apertur des Kondensors liegt zwischen 1·00 bis 1·35.

Als weiteren Dunkelfeldkondensor hat die Firma *C. Reichert* noch einen sogenannten Universalkondensor konstruiert (Fig. 11), der neben der Dunkelfeldbeleuchtung noch die gewöhnliche mit durchfallendem Licht gestattet. Das wird dadurch erreicht, daß mit Hilfe einer Drehscheibe eine Linse *L* (Fig. 8) an Stelle der Zentralblende vor die Spiegellinse *P* gebracht werden kann. Diese Linse *L* hat eine numerische Apertur von 0·6, die Spiegellinse *P* eine solche von 0·85 bis 1·4, sodaß in dem beleuchteten Strahlenbündel die Strahlen von der Apertur 0·6

Fig. 11.



Universalkondensor.

bis 0·85 fehlen. Dieser Umstand bedingt nur eine geringere Helligkeit bei Benutzung von Trockenobjektiven. Die Drehscheibe des Universalkondensors trägt außer der Vorschaltlinse noch eine Reihe verschieden großer Zentralblenden, wodurch es möglich ist, die Lichtzufuhr der Intensität der Lichtquelle und dem Charakter des Objektes entsprechend abzustufen.

Die neuen Dunkelfeldkondensoren gestatten auch die Benutzung der Ölimmersion. Es muß zur Erzielung guter Bilder aber hier eine Blende oberhalb der Objektivlinse eingeschaltet werden, durch welche die das Auge blendenden Randstrahlen vollständig abgefangen werden.

In der Praxis hat sich die Dunkelfeldbeleuchtung bei der Untersuchung von Bakterien und Protozoen, namentlich beim Aufsuchen kleinster und zarter beweglicher Gebilde, wie der Spirochäten, sehr bewährt. Ähnliche Leistungen wie dem Dunkelfeld sind der *Burr'schen* Tuschemethode zuzuerkennen, bei der die Objekte ungefärbt und heller leuchtend auf einem dunklen Grunde erscheinen. Diese Methode wird im „Anhang“ noch eingehender besprochen werden.

Das Ultramikroskop hat im Gegensatz zu den genannten Systemen wenig praktische Bedeutung erlangt. Für die Auffindung ultramikroskopischer Mikroben leistet es wenig oder nichts, weil es mit ihm nicht gelingt, morphologische Elemente sicher zu erkennen oder zu identifizieren. Während das Dunkelfeld und die *Burr'sche* Methode das gefärbte Präparat vielfach ersetzen oder ergänzen und bei manchen

Mikroorganismen sogar übertreffen können, steht das Ultramikroskop bezüglich morphologischer Details weit hinter den gewöhnlichen Immersionssystemen zurück.

Praktische Winke.

Um das mikroskopische Sehen gut zu erlernen und zu beherrschen, bedarf es großer Übung und unausgesetzter Kritik bei der Deutung mikroskopischer Bilder. Eine theoretische Anleitung hierzu ist schwer zu geben. Das Studium mikroskopischer Präparate, nicht nur von Schnitten, sondern auch von Bakterienpräparaten, ist keine rein technische oder mechanische Aufgabe, sondern eine geistige Arbeit, zu deren Bewältigung nicht nur das Auge, sondern auch das Sehzentrum erzogen werden muß. Eine große Hilfe bei dieser Aufgabe leistet das Zeichnen mikroskopischer Objekte, wobei ebenso wie beim Mikroskopieren überhaupt beide Augen offen zu halten sind, und die Mikrophotographie. Für beide Methoden ist die Beherrschung der mikroskopischen Technik unerläßlich. Die Einstellung und Regulierung der Beleuchtung, die Benützung der Blende, die Wahl der Vergrößerung und der Lichtquelle sind von großer Bedeutung für die Feinheit und Güte der erzielten Bilder. Nur durch Erfahrung und praktische Betätigung läßt sich die Technik beherrschen. Im folgenden soll indessen auf einige besonders wichtige Punkte noch hingewiesen werden.

Die optischen Systeme, deren Prinzipien eben besprochen sind, können nur dann zur vollen Ausnutzung gebracht werden, wenn sie an zweckentsprechenden Stativen angebracht sind.

Die Stative müssen gut gearbeitet sein, um den genannten Zweck zu erfüllen. Von manchen Firmen werden sie geradezu luxuriös ausgestattet, wodurch allerdings der Preis des ganzen Mikroskops, bei dem es doch in erster Linie auf die Güte der Linsen ankommt, sehr verteuert wird. Deshalb haben nicht nur die auf dem Gebiete der mikroskopischen Optik führende Firma *Zeiss*, sondern auch andere bekannte und bewährte Mikroskopwerkstätten, wie *Leitz*, *Seibert*, *Winkel*, *Hartnack*, *Reichert* neuerdings versucht, die Stative möglichst einfach zu gestalten.

Der Tisch sollte an allen Stativen, die für bakteriologisch-mikroskopische Arbeiten in Frage kommen, nicht zu klein gewählt werden, damit bei Untersuchung von Bakterienkulturen in sogenannten Petrischalen eine Verschiebung des Objektes möglich ist, ohne daß die Schalen herunterfallen. Ist eine länger dauernde Beobachtung lebender Mikroorganismen bei höheren Temperaturen (37° C) notwendig, so kann man entweder das ganze Stativ mit einer Wärmeverrichtung umgeben oder einen sogenannten „heizbaren Objektisch“ benutzen.

Als Revolvervorrichtung wird am besten eine solche gewählt, die für das Wechseln von nur 2 Objektiven eingerichtet ist. Bei der Betrachtung von Kulturen in Petrischalen sind die dreiteiligen Revolver sehr störend, weil man bei der Verschiebung der Kulturen mit den Linsen immer an den Rand der Glasschale anstößt.

Zum Einstellen der Linsen dienen zwei Schraubvorrichtungen, die an dem ausziehbaren Tubus angebracht sind. Die grobe Einstellung des Tubus wird stets mit dem sogenannten groben Trieb vorgenommen, während die feinere Einstellung mittelst der

Mikrometerschraube besorgt wird. Bei den neueren Stativen befindet sich letztere unterhalb des groben Triebes und wird in gleicher Richtung wie dieser bedient (Fig. 12), während sie früher oberhalb angebracht war und um eine senkrechte Achse gedreht wurde (Taf. 1).

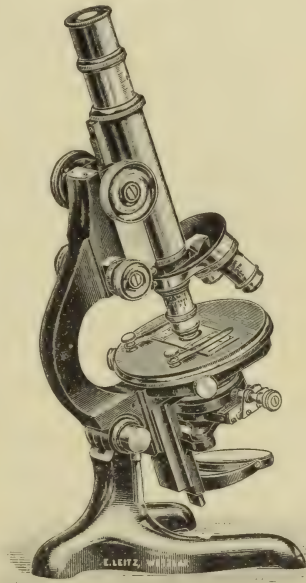
Für das bakteriologische Arbeiten genügen folgende Linsen: eine homogene Ölimmersion (Zeiss' Apochromat 2 mm oder Achromat $\frac{1}{12}$, Leitz $\frac{1}{12}$) und eine schwache Vergrößerung (Zeiss AA aa und Leitz III), sowie 2 Okulare (Zeiss II und IV, Leitz I und IV). Zur Beurteilung feinerer histologischer Einzelheiten bei der Untersuchung von Gewebsschnitten ist ein stärkeres Trockensystem zu verwenden, und zwar Zeiss DD dd oder Leitz VII.

Es ist ohne weiters einleuchtend, daß durch das Okular nur dasjenige gezeigt oder vergrößert werden kann, was bereits in Form eines reellen Bildes von den Objektivlinsen dargestellt ist. Es ist ein weit verbreiteter Irrtum, anzunehmen, daß man durch Benutzung von stark vergrößernden Okularen sich mehr Details eines mikroskopischen Bildes verschaffen kann. Man kann wohl das von den Objektivlinsen entworfene Bild durch stärkere Okulare größer darstellen, als bei Benutzung von schwachen Okularen; will man aber mehr Details erzielen, so ist das nur möglich durch Verwendung leistungsfähigerer, d. h. stärker auflösender Objektivsysteme. Für das mikroskopische Arbeiten empfiehlt es sich, mit stark auflösenden Objektiven und schwachen Okularen zu arbeiten. Man hat den Vorteil, daß man lichtstärkere Bilder erhält und um so größere Teile des Gesichtsfeldes zu gleicher

Zeit überblickt, je schwächer die Okulare sind. Für die Durchmusterung von Blutpräparaten und Schnitten sind besondere Okulare von sehr schwacher Vergrößerungskraft angegeben worden. Diese sogenannten „Sucherokulare“ ermöglichen es, große Teile des Gesichtsfeldes innerhalb kürzerer Zeit abzusuchen. Für Messungen dienen die „Meßokulare“, bei denen eine Meßskala eingeritzt ist.

Niemals darf verabsäumt werden, den Abbéschen Beleuchtungsapparat richtig einzustellen. Er ist bei Benutzung von diffusum Tageslicht oder Lichtstrahlen, die von einer mehr als 6 m entfernten Lichtquelle herkommen, bis oben hin an das mikroskopische Präparat heranzuschrauben, während bei Benutzung von konvergenten Lichtstrahlen das Linsensystem entsprechend weiter nach unten gebracht werden muß. Überall, wo der Abbésche Beleuchtungsapparat zur Untersuchung gefärbter Objekte, um morphologische Feinheiten an gefärbten Präparaten zu studieren, angewandt wird, muß das Prinzip der maximalen Belichtung angewandt werden.

Fig. 12.



Neuere brauchbare Stativform des Mikroskops (Mikrometerschraube unten).

Es ist also bei der Untersuchung gefärbter Präparate die Regel nie außer acht zu lassen: bei Benutzung von parallelen Strahlen: Planspiegel, Irisblende vollkommen geöffnet, Abbé ganz hochgestellt; bei Benutzung von konvergenten Strahlen (künstliche Lichtquelle näher als 6 m): Planspiegel, Irisblende ganz offen, der Abbésche Beleuchtungsapparat so gestellt, daß ein Bild der Lichtquelle in dem Objekt entsteht.

Bei Untersuchung von ungefärbten Objekten (Plattenkulturen, hängenden Tropfen) sind, wenn es sich um die Erzeugung eines Strukturbildes handelt, die Randstrahlen des Abbéschen Beleuchtungsapparates soviel wie möglich auszuschalten: daher Benutzung der Irisblende. Wenn künstliches Licht mit konvergenten Strahlen benutzt wird, empfiehlt sich die Benutzung des Hohlspiegels. Die Weite der Blende und die Stellung des Kondensors muß den Zwecken entsprechend reguliert werden.

Zur Untersuchung der Bakterien unter dem Mikroskop mittelst der Immersion werden vor allem zwei Methoden benutzt: 1. die Untersuchung der ungefärbten Bakterien im hängenden Tropfen und 2. der gefärbten Bakterien in Deckglaspräparaten und Schnitten.

Der **hängende Tropfen** dient dazu, die Mikroorganismen in ungefärbtem Zustande zu untersuchen, und zwar unter Verhältnissen, unter denen mit Sicherheit die Beweglichkeit oder Unbeweglichkeit der Bakterien festgestellt werden kann. Der hängende Tropfen stellt eine kleine „feuchte Kammer“ dar, in welcher der Tropfen mit den Bakterien an dem Deckglase hängt. Weil eine Verdunstung an der Oberfläche des Tropfens in nennenswertem Grade nicht stattfindet, fehlen die Flüssigkeitsströmungen, die stets vorhanden sind, wenn man Bakterien in Flüssigkeit untersucht, die sich zwischen Deckglas und Objektträger befindet. Die Herstellung des hängenden Tropfens und seine Betrachtung im Mikroskop geschieht in folgender Weise: Auf ein Deckgläschen wird ein kleines Tröpfchen Wasser oder Bouillon gebracht; es darf nicht zu groß sein und muß möglichst flach ausgebreitet werden. In dieses Tröpfchen Flüssigkeit wird eine kleine Menge der Bakterienmasse oder des zu untersuchenden Materials mittelst einer Platinnadel gebracht und gleichmäßig verteilt. Das so beschickte Deckgläschen wird nun mit der Fläche nach unten auf einen hohlen Objektträger gelegt, sodaß der Tropfen sich in dessen Höhlung befindet. Die Ränder der Objektträgerhöhlung werden vorher rings mit Vaseline bestrichen, sodaß nach Andrücken des Deckgläschens ein völliger Verschuß entsteht und eine Verdunstung des Tröpfchens unmöglich ist. Der Objektträger wird nun auf den Objektstisch des Mikroskops gebracht und zunächst mit schwacher Vergrößerung, nachdem der Abbésche Beleuchtungsapparat ausgeschaltet und die Irisblende mit Konkavspiegel eingeschaltet ist, der Rand des Tropfens eingestellt. Dann wird ein Tröpfchen Öl auf die Oberfläche des Deckgläschens gebracht und nun die Ölimmersion eingeführt. Die Irisblende wird auf die richtige Weite gestellt und unter Benutzung der Mikrometerschraube langsam der Rand des Tropfens scharf eingestellt.

Anfänger haben meist ziemliche Schwierigkeiten bei der Untersuchung des hängenden Tropfens mit starken Systemen. Man muß sich auf die Methode einüben, da sie bei der Untersuchung von Mikroorganismen geradezu unentbehrlich ist. Die Einstellung des gefärbten Präparates ist verhältnismäßig leichter.

Die Herstellung eines **gefärbten Präparates** vollzieht sich in folgender Weise: Auf ein Deckgläschen, das mit *Cornetscher* Pinzette gefaßt wird, bringt man ein kleines Tröpfchen Wasser. In diesem werden die Bakterien mit der Platinnadel verteilt und dann das Tröpfchen auf der Oberfläche des Deckgläschens langsam und vorsichtig verrieben. Die entstandene dünne Flüssigkeitsschicht, die das Untersuchungsmaterial in gleichmäßiger Verteilung enthält, läßt man dann an der Luft antrocknen. In analoger Weise verfährt man, wenn man flüssige Kulturen, Blut oder Gewebssaft austreicht. Nach dem Trocknen der Flüssigkeitsschicht, dem sogenannten Lufttrocknenwerdenlassen, werden die Deckgläschen in der Flamme des Bunsenbrenners oder in einer Spiritusflamme durch mehrmaliges langsames Durchziehen fixiert. Nach der Fixierung, die auch durch Alkohol, Äther oder andere Mittel erreicht werden kann, erfolgt die Färbung. Hier kommen die verschiedensten Verfahren, wie aus der Beschreibung der Färbungsmethoden (s. Anhang) zu ersehen ist, in Frage. Nach dem Abschluß jeder Färbung erfolgt die gründliche Abspülung der Präparate in Wasser. Man trocknet die Deckgläschen zwischen zwei Lagen Fließpapier und untersucht sie dann, nachdem sie mit der bestrichenen Seite nach unten in Zedernöl oder Kanadabalsam auf einem Objektträger eingebettet sind. Man kann die Untersuchung auch vornehmen, indem man zwischen Objektträger und Deckglas einen Tropfen Wasser bringt; dabei muß man sich aber vor Augen halten, daß in diesem Medium alle Bakterien, weil sie quellen, erheblich größer aussehen als in Zedernöl oder Kanadabalsam, wo sie ja infolge der Trocknung geschrumpft sind. Der Kanadabalsam hat als Einschlußmittel alle anderen Verfahren verdrängt. Er darf vor allem keine Säure enthalten, wie dies bei schlechtem Kanadabalsam leider häufig vorkommt; denn die Säuren tragen zur Entfärbung der Dauerpräparate bei. Eingedickter Kanadabalsam darf nur mit Xylol, in dem er löslich ist, verdünnt werden.

Nach jeder Benutzung ist die Ölimmersionslinse, bevor das Mikroskop fortgestellt wird, von dem anhaftenden Öreste zu reinigen. Es geschieht dies am zweckmäßigsten durch ein mit Xylol wenig befeuchtetes, weiches Lederläppchen oder ein feines Leinenläppchen. Daß hierbei, wie überhaupt bei dem Hantieren mit den Objektiven, Lädierungen der Frontlinsen peinlichst zu vermeiden sind, bedarf kaum der Erwähnung.

Literatur.

- R. Koch*, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878.
Hager-Mez, Das Mikroskop und seine Anwendung. Berlin, Springer, 11. Aufl. 1912.
Stephenson, Journ. of the Microscop. Science, 1878.
Abbé, Sitzungsberichte der med.-naturwissensch. Gesellschaft zu Jena, 1879.
Czapski, Theorie der mikroskopischen Instrumente nach *Abbé*. Breslau 1893.
R. Frey, Das Mikroskop. Leipzig 1877.
R. Koch, *Cohns* Beiträge zur Biologie der Pflanzen, 1877.
Köhler u. Rohr, Mikroskopie mit ultraviolettem Licht. Veröff. der Zeiss-Werke.
Siedentopf, Über die physikalischen Prinzipien der Sichtbarmachung ultramikroskopischer Teilchen. Berliner klin. Wochenschr., 1904.
Siedentopf u. Szigmondy, Annalen der Physik, 1903, Bd. 10 (4. Folge).
Günther, Das Mikroskop und seine Nebenapparate. Stuttgart, Franckh, 1917.
Jentzsch, Über Dunkelfeldbeleuchtung. Verhandlungen der Deutschen physikalischen Gesellschaft, III. Jahrgang, Nr. 22.

2. VORLESUNG.

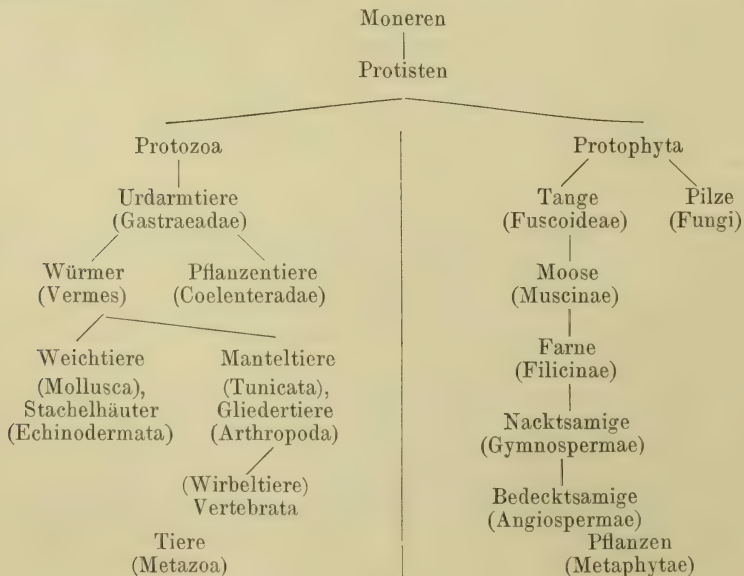
Allgemeine Morphologie der pathogenen Mikroorganismen.

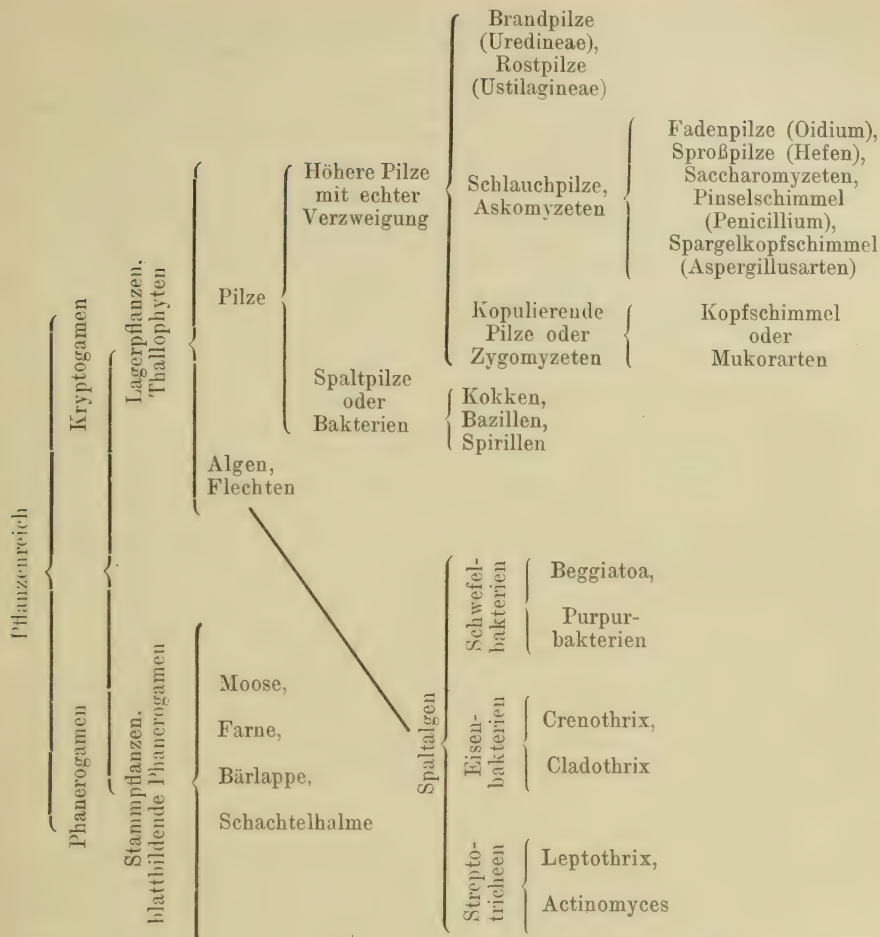
Begriff und Einteilung.

Unter „pathogenen Mikroorganismen“ verstehen wir solche kleinste Lebewesen, die imstande sind, bei Menschen und Tieren Krankheiten hervorzurufen. Sie stehen an der Grenze zwischen Tier- und Pflanzenreich, sind aber in ihrer Art nicht einheitlich, sondern gehören verschiedenen Klassen an.

Die eine Gruppe umfaßt die niedersten einzelligen Tiere, die im Gegensatz zu den höheren Tieren (Metazoen) Protozoen genannt werden. Die zweite Gruppe wiederum repräsentiert die niedrigsten pflanzlichen Gebilde, von denen als Krankheitserreger Bakterien (= Spaltpilze, Schizomyceten), Schimmelpilze (= Fadenpilze, Hyphomyceten) und Hefepilze (= Sproßpilze, Blastomyceten) sowie Streptotricheen in Frage kommen.

Über die Stellung der Mikroorganismen im Entwicklungssystem der Lebewesen und ihre Beziehungen zu den höheren Organismen gibt die folgende Übersicht Aufschluß:





Die Bakterien nehmen unter den pathogenen Mikroorganismen die wichtigste Stelle ein. Sie lassen sich trotz ihrer zahllosen verschiedenen Unterarten wenigstens einigermaßen von gemeinsamen Gesichtspunkten aus betrachten, während bei den übrigen genannten Arten der Mikroorganismen sich unter den einzelnen pathogenen Vertretern derartige Unterschiede finden, daß eine allgemeine Charakterisierung viel schwieriger ist. Es soll deshalb an dieser Stelle das allgemeine morphologische und im nächsten Kapitel ebenso das allgemeine biologische Verhalten nur für die Bakterien kurz skizziert werden, während die Morphologie und Biologie der pathogenen Schimmel- und Sproßpilze, der Streptotricheen und der pathogenen Protozoen in den einzelnen Kapiteln besprochen werden wird.

Eine **Klassifizierung der Bakterien** ist nach streng natürlichen, sämtliche Eigenschaften der einzelnen Arten berücksichtigenden Gesichtspunkten nicht möglich, denn es bieten sich überall entweder bezüglich der Ernährungsverhältnisse oder der Beweglichkeit oder der allgemeinen Lebensbedingungen zahlreiche verwandtschaftliche Be-

*Klassi-
fizierung der
Bakterien.*

ziehungen zu Mikroorganismen anderer Gruppen, zu den Protozoen, zu den Streptotricheen usw.

Als zwangloseste Klassifizierung gilt auch heute noch die zuerst von *Ferdinand Cohn* aufgestellte Einteilung, welche die Form der Einzelzellen und die Form der Verbände, in denen die Einzelzellen auftreten, zum Ausgangspunkt der Trennung wählt. Die Grundform der einzelnen Bakterienzellen kann eine dreifache sein: 1. die einer Kugel, 2. die eines zylinderförmigen Stäbchens und 3. die eines Schraubenabschnittes.

Nach dieser Einteilung zerfallen die Bakterien in drei Gattungen:

1. Kugelbakterien (Kokken),
2. Stäbchenbakterien (Bazillen) und
3. Schraubenbakterien (Spirillen).

Die Form der einzelnen Arten ist konstant, d. h. bei der Vermehrung bilden sich aus Kokken immer wieder Kokken, aus Stäbchen immer wieder Stäbchen und aus Spirillen immer wieder Spirillen. Nur bei dem Teilungsvorgang und häufig auch beim Wachstum unter ungünstigen Ernährungsbedingungen kann vorübergehend eine Änderung der gewöhnlichen Form auftreten, aber das fertige und auf zusagendem Nährboden gewachsene Bakterium bietet immer wieder einen im großen und ganzen konstanten, nur innerhalb der physiologischen Breite schwankenden Typus seiner Art. Auf die wenigen Ausnahmen dieses Gesetzes werden wir später zurückkommen.

Innerhalb der genannten Klassen unterscheiden sich die einzelnen Spezies hauptsächlich durch die Größenverhältnisse, die mit Hilfe eines Mikrometers gemessen werden können.

Flügge schlägt im Lehrbuch der Hygiene, 6. Auflage, 1908, folgende systematische Einteilung der Spaltpilze vor:

I. Coccaceae:

- A. Familie Streptokokkus, wachsen nur in einer Richtung, sind nach *Gram* färbbar, unbeweglich und vermehren sich nur spärlich auf den gewöhnlichen Nährböden.
 1. Typus des Diplokokkus, bildet in manchen Substraten nur runde oder lanzettförmige Diplokokken, in anderen (Bouillon) kurze Ketten.
Pathogener Vertreter dieser Art ist der *Diplococcus lanceolatus capsulatus* (Pneumokokkus).
 2. Typus des Streptokokkus, bildet auf Bouillon meist längere Ketten.
Weit verbreitet als Saprophyt ist der *Streptococcus mesenterioides* (Leukonostoc), der sogenannte Froschlaichpilz der Zuckerfabriken, wächst auf zuckerhaltigem Substrat mit dicken (aus Dextrose bestehenden) Gallerthüllen; bildet große Gallertklumpen und faltige Häute. Andere Arten häufig in Milch, Käse usw.
Pathogener Vertreter dieser Art ist der *Streptococcus pyogenes*.
- B. Familie Sarcina. Zahlreiche Arten, zum Teil beweglich und geißeltragend, deren Zellen sich in drei Richtungen des Raumes teilen, Pakete bilden, nach *Gram* färbbar sind, auf festem Substrat meist in Form von trockenen Häufchen wachsen, oft farbig; kommen häufig im Luftstaub vor.
Pathogene Vertreter bisher unbekannt.
- C. Familie Mikrokokkus. Zahlreiche Arten, von denen viele saprophytisch, namentlich im Luftstaub vorkommen. Zellen teilen sich unregelmäßig nach verschiedenen Richtungen und sind häufig zu 2, 4, 8 oder regellos in Haufen vereinigt.
 1. Typus Diplokokkus stellt längliche, mit den Längsseiten aneinander gelagerte Kokken dar, die sich nicht nach *Gram* färben.
Pathogene Vertreter dieses Typus sind: *Micrococcus gonorrhoeae*, *Micrococcus intracellularis meningitidis*, *Micrococcus catarrhalis*.

2. Typus *Tetragenus* bildet Kokken, die zu zweien vorkommen oder aber häufiger zu vierten nach der Teilung vereinigt bleiben.
3. Typus *Staphylococcus* hat Kugelform und wächst auf festen und flüssigen Nährmedien in regellosen Haufen mit weißem, gelbem oder orange-farbigem Pigment.

Pathogener Vertreter dieses Typus ist der *Staphylococcus pyogenes aureus*.

II. Bacillaceae:

- A. Familie *Bacillus* umfaßt alle Stäbchen, die endogene Sporen bilden.
 1. Gruppe: *Heubacillus*. Ziemlich große Bazillen mit widerstandsfähigen Sporen, die in weiter Verbreitung vorkommen und üppig auf festen und flüssigen Nährböden, auf letzteren mit Häutenbildung wachsen.
 2. Gruppe: *Milzbrandbazillus*. Morphologisch ähnlich dem vorigen.
 3. Gruppe: *Anaërobe* Bazillen, umfaßt alle sporenbildenden Arten vom Typus des Buttersäure-Bazillus, sowie die pathogenen Vertreter: *Bac. botulinus*, *Bac. des Rauschbrands*, des Ödems, des Tetanus.
- B. Familie *Bakterium* umfaßt alle stäbchenförmigen Mikroben, die keine Sporen bilden.
 1. Gruppe umfaßt die fluoreszierenden (phosphoreszierenden) und pigmentbildenden Arten, die sich nach *Gram* negativ färben, teils die Gelatine verflüssigen, teils nicht.
 2. Gruppe umfaßt den Typus der *Colibakterien*, die Geißeln besitzen, mehr oder weniger starke Beweglichkeit zeigen, sich nach *Gram* nicht färben und eine mehr oder weniger große Anzahl der charakteristischen Eigenschaften des typischen *Bact. coli* (*Escherich*) aufweisen. Pathogene Vertreter: *Bact. typhi* und *paratyphi*.
 3. Gruppe umfaßt den Typus des *Bact. aërogenes*, das dem *Bact. coli* sehr nahe steht. Pathogener Vertreter: *Bact. dysenteriae*.
 4. Gruppe umfaßt die pathogenen *Bact. pestis* und *septicaemiae* der Tiere, deren Hauptcharakteristika sind: Unbeweglichkeit, Polfärbung, Nichtfärbbarkeit nach *Gram*, Unfähigkeit, die Gelatine zu verflüssigen.
 5. Gruppe umfaßt das *Influenzabakterium*: sehr klein, nach *Gram* nicht färbbar, nur auf hämoglobinhaltigem Nährboden wachsend. Erreger der Influenza des Menschen.
 6. Gruppe umfaßt das *Rotlaufbakterium*: schlanke, sehr feine Stäbchen, welche die Gelatine nicht verflüssigen und sich nach *Gram* färben. Pathogene Vertreter: *Rotlaufbakterium* der Schweine, *Bakt. der Kaninchenseptikämie*.
 7. Gruppe umfaßt das *Rotzbakterium*, ein sehr feines und schlankes Stäbchen, das sich nach *Gram* nicht färbt und keine Sporen bildet.
 8. Gruppe umfaßt die *Diphtherie-* und *Pseudodiphtheriebakterien*. Die Bakterien dieser Gruppe färben sich nach *Gram*, neigen zur Bildung von keulenförmigen Involutionsformen und zu körnigem Zerfall. Vertreter: *Bact. diphtheriae*, *Bact. xeroseos*, *Bact. pseudodiphtheriae*.
 9. Gruppe umfaßt die sogenannten säurefesten Bakterien, die sich durch Bildung von schleimigen und faltigen Häuten auf der Oberfläche von festen und flüssigen Nährböden, Färbung nach *Gram* und Resistenz gegen Entfärbung mit Säuren auszeichnen.

Weitverbreitet sind einige Arten auf Gräsern, auf Pflanzen, in Milch. Pathogene Vertreter: *Bact. tuberculosis* des Menschen, der Rinder, der Vögel und Kaltblüter.

III. Spirillaceae:

- A. Familie *Vibrio* umfaßt alle kommaförmig gekrümmten Spaltpilze mit endständigen Geißeln. Vibrionen lagern sich häufig zu Schrauben aneinander. Sie färben sich nicht nach *Gram*. Viele saprophytische Arten in Wasser, Erde, Mist.
Pathogene Vertreter: *Vibrio cholerae asiatica*, *Vibrio Metschnikoff*.
- B. Familie *Spirillum* umfaßt die Spaltpilze, die mehrere korkzieherartige Windungen und endständige Geißelbündel haben. Viele saprophytische Arten in Faulflüssigkeiten, Mist etc. Am verbreitetsten sind *Spir. rubrum*, *Spir. volutans*, *Spir. undula*.
Pathogene Vertreter nicht bekannt.

Wenn wir nun die einzelnen Bakterienformen etwas genauer betrachten, so sind zunächst die **Kokken** kugelförmige Gebilde, deren

Kokken.

Größe außerordentlich verschieden sein kann. Die kleinsten Kokken messen etwa 0.3μ ($1 \mu = 0.001 \text{ mm}$) im Durchmesser, während es andererseits Kokken gibt, die zehnfach größer sind und sich von kleinen Hefezellen kaum unterscheiden lassen. Nicht immer bieten die Kokken das Bild einer ganz runden Kugel, sie sind oft lanzettförmig zugespitzt (z. B. *Pneumokokkus*), oft abgeplattet (z. B. *Gonokokkus*). Weitere Unterschiede ergeben sich nach der Anordnung der Verbände, welche die Einzelindividuen bilden. Da ist zunächst die Doppelform bemerkenswert, die auch bei pathogenen Kokken mehrfach vorkommt: *Diplococcus pneumoniae*, *Gonokokkus*, *Meningokokkus*. Wenn die Kokken sich immer in einer und derselben Richtung teilen, so entsteht das Bild einer Kette: Streptokokken; wenn die Vermehrung zur Bildung unregelmäßiger Haufen führt, so resultiert ein traubenähnliches Gebilde: Staphylokokken.

Die Teilung der Einzelindividuen geht nun aber nicht immer in einer und derselben Ebene vor sich, wie bei den bisher erwähnten Kokken, sondern es kommen auch Formen vor, bei denen zwei senkrecht aufeinanderstehende Teilungsrichtungen in Betracht kommen. Es entsteht dann das Bild von zwei in einer Ebene übereinanderliegenden Kugelpaaren, wie es z. B. der *Micrococcus tetragenus* bietet. Findet die Teilung in allen drei Ebenen des Raumes statt, so entstehen paketförmige Kokkenhaufen von im ganzen 8, 16, 24 usw. Einzelkokken. Derartige Bildungen nennt man Sarcinen.

Bazillen.

Alle Bakterien, die eine Stäbchen- oder Walzenform aufweisen und einen erheblich größeren Längsdurchmesser als Querdurchmesser haben, bezeichnet man als **Bazillen**. Je nach dem Verhältnisse dieser beiden Durchmesser zueinander unterscheidet man kurze plumpe und lange schlanke Bazillen, ferner je nach der allgemeinen Größe große und kleine Bazillen. Die größten Formen der Bazillen sind etwa 30μ lang und 4μ breit, die kleinsten Formen, die wir mit unseren heutigen optischen Hilfsmitteln erkennen können, weisen eine Länge von etwa 0.4μ und eine Breite von 0.2μ auf. Die Form der einzelnen Stäbchen ist nicht immer eine gerade. Vielfach ist die Längsachse leicht gebogen, so daß wir gekrümmte, kommaförmige Gebilde vor uns haben. Die Polflächen sind teils gerade, wie z. B. beim Milzbrandbazillus, teils aber auch abgerundet. Wenn kurze plumpe Stäbchen deutlich konvexe Polflächen aufweisen, bieten sie oft ein eiförmiges Aussehen, wie z. B. der Pestbazillus, und werden dadurch eventuell elliptischen Kokken ähnlich. Bei anderen Bazillen sind, abgesehen von den Polflächen, auch die Seitenflächen nicht parallel. Es entstehen dann Keulen- und Hantelformen, wie wir sie beispielsweise bei den Diphtheriebazillen beobachten. Die Teilung der Bazillen findet stets nur in einer Ebene statt, und zwar in der Längsrichtung derart, daß die Teilungsfläche senkrecht zum Längsdurchmesser steht. Auch bei den Bazillen finden wir häufig eine Aneinanderlagerung mehrerer Exemplare, namentlich der neugebildeten Stäbchen; es entstehen dann Scheinfäden oder Stäbchenkette, z. B. beim Milzbrandbazillus.

Spirillen.

Die Form der **Spirillen** ist derjenigen eines Korkziehersegmentes ähnlich. Die gefärbten, an einem Deckglas fixierten Spirillen machen meistens den Eindruck von kommaförmigen Gebilden, die nur in zwei Richtungen des Raumes Krümmungen aufweisen. In Wirklichkeit aber

sind sie nach allen drei Richtungen des Raumes hin gekrümmt. Auch die Spirillen weisen die markantesten Unterschiede bezüglich ihrer Größe auf. Wenn die Einzelindividuen mehrere oder viele ausgeprägte Windungen zeigen, wie es z. B. bei der Spezies *Undula* der Fall ist, dann bezeichnet man diese als Spirillen im engeren Sinne, während man solche Gebilde, die nur einen Teil einer Schraubenwindung darstellen, Vibrionen nennt. Die Teilung erfolgt auch bei dieser Bakterienart stets in der Längsrichtung. Zu größeren Verbänden kommt es bei den Spirillen nicht.

Es ist wichtig, hier besonders darauf hinzuweisen, daß die Spirillen biologisch und morphologisch völlig verschieden und daher zu trennen sind von den Spirochäten, die eine besondere, zwischen Bakterien und Protozoen stehende Mikroorganismenart darstellen. Die Spirochäten werden in einer späteren Vorlesung behandelt werden.

Von verschiedenen Autoren wird behauptet, daß es, abgesehen von diesen Grundformen, die sich meist unschwer auseinanderhalten lassen, auch Bakterien gebe, die je nach dem Alter der Einzelindividuen oder nach den Wachstums- und Vermehrungsbedingungen Formen annehmen können, die nicht scharf ausgeprägt sind und bald Stäbchen, bald Kokken, bald Spirillen gleichen. Man hat sie „**pleomorphe Bakterien**“ genannt. Mit unseren heutigen Anschauungen über die Formenkonstanz lassen sich diese namentlich von *Zopf* vertretenen Angaben nicht vereinbaren. Möglicherweise handelt es sich hier nicht um Spaltpilze, sondern um niedere Algen. Als pathogene Mikroorganismen spielen derartige pleomorphe Bakterien jedenfalls keine Rolle.

*Pleomorphe
Bakterien.*

Wohl zu unterscheiden von einer solchen Verschiedenartigkeit ist aber die Mannigfaltigkeit innerhalb einer und derselben Grundform, die „**Variabilität**“, die uns auch unter den Krankheitserregern sehr häufig begegnet. Daß die Einzelindividuen in einer und derselben Kultur individuelle Differenzen aufweisen, kann bei aufmerksamer Betrachtung in jedem Bakterienpräparat gesehen werden. Manche Arten bieten diese Erscheinungen aber in besonders ausgeprägtem Maße, und zwar sowohl in bezug auf die Größe, als auch in bezug auf die Gestalt der einzelnen Exemplare. Ein gutes Beispiel hierfür bietet der Pestbazillus, der bald in kleineren oder größeren, dickeren oder dünneren Stäbchen auftritt, bald als rundliches Gebilde. In geringerem Grade kommt eine derartige Variabilität den Influenzabazillen, Streptokokken u. a. zu, ferner z. B. dem *Bacillus prodigiosus*, der in der Regel deutliche Stäbchenform, in einzelnen Exemplaren derselben Kultur aber ganz kurze, kokkenähnliche Gebilde aufweist. Die Gründe für die Variabilität sind uns noch unbekannt. Auf die Güte und Reaktion des Nährbodens kann es nicht allein ankommen, da die Vielgestaltigkeit auch unter den denkbar günstigsten Ernährungsbedingungen beobachtet wird. Daher ist auch die Variabilität von der Bildung von Involutionsformen, die wir später zu besprechen haben, streng zu unterscheiden.

Variabilität.

Daß verschiedene Stämme der gleichen Bakterienart häufig durchgehende Differenzen in der Form und Größe ihrer Einzelindividuen aufweisen, ist bekannt. So sehen wir, daß die eine Cholerakultur aus langen, fast geraden und dünnen Bazillen besteht, während die andere trotz des biologisch völlig gleichen Verhaltens sich nur aus kurzen, plumpen und stark gekrümmten Exemplaren zusammensetzt. Auch

Bestandteile
der
Bakterien-
zelle.

bei Pneumokokken, Streptokokken usw. treffen wir bei den einzelnen Stämmen solche Differenzen des morphologischen Gesamtcharakters.

Betrachten wir nun die **Bestandteile der einzelnen Bakterienzelle!** Jedes Bakterium besteht aus einer Protoplasmamasse, Entoplasma, und einer Membran, Ektoplasma. Das **Protoplasma** färbt sich leicht mit allen Anilinfarbstoffen, während die **Membran** als solche nur durch besondere Färbemethoden dargestellt werden kann. Die Bakterien färben sich ausnahmslos mit basischen Anilinfarben, manche Arten, wie z. B. die Tuberkelbazillen und Leprabazillen, sowie die Sporen der Bakterien allerdings erst in konzentrierten Lösungen, die meisten aber mit verdünnten Farben. Viel angewandt wird außer der einfachen Methode das *Gramsche* Färbeverfahren, mittelst dessen die Bakterien in *Grampositive* und *Gramnegative* eingeteilt und wesentliche morphologische Differenzen nachgewiesen werden können. Es sei allerdings bemerkt, daß das *Gramsche* Verfahren keine absoluten Unterschiede, selbst bei genauester Einhaltung der Vorschriften, ergibt. Neben Differenzen in der physikalischen Beschaffenheit des Ektoplasma spielen hier, wie *Deussen* zeigte, die chemischen, in den Bakterien enthaltenen Stoffe eine große Rolle.

Zu den *Gramfesten* Substanzen gehören nach *Deussen*, der Gentianaviolett benutzte, Nuklein, Nukleinsäure und Glykol, zu den *Gramnegativen* gewisse Umwandlungsprodukte von Nukleinverbindungen und Kieselgur, während Hühnereiweiß, Pepton und Kasein eine Mittelstellung einnehmen. Durch Säuren oder Alkalien lassen sich *Gramfeste* Bakterien in *Gramnegative* überführen. Solche Substanzen entstehen aber in den meisten Bakterienkulturen. Der Dissoziationsgrad der Säuren scheint hier neben der Säurekonzentration eine Rolle zu spielen. Da auch die Reaktionstemperatur von Bedeutung ist, dürften also in erster Linie chemische Prozesse den Färbungsvorgängen ebenso wie der Entfärbungsmöglichkeit zugrunde liegen. Es ist damit aber nicht gesagt, daß nicht auch Adsorptionsvorgänge bei den Färbungen in Frage kommen. Da chemische Zusammensetzung wie physikalisches Verhalten der Bakterien sich ändern können, wird es verständlich, warum die einzelnen Bakterienarten sich auch bei Benutzung ein und derselben Farblösung verschieden verhalten können, namentlich aber bei komplizierten Färbeverfahren, wie dem *Gramschen*, je nach den chemisch-physikalischen Veränderungen, die sie gerade aufweisen, Differenzen zeigen können.

Für die Differenzierung der einzelnen Teile der Bakterienzelle leisten die sogenannten Chromatinfärbungen, namentlich die *Giemasche*, und die Vitalfärbungen gute Dienste. Näheres über die Färbungsmethoden s. im Anhang.

Kern-
substanzen.

Die Frage, ob die Bakterienzelle kernhaltig ist, wird noch umstritten. Nach den neueren Untersuchungen, die sich auf die Ergebnisse spezieller Chromatinfärbemethoden an lebenden und toten Bakterien stützen, muß man annehmen, daß in der Tat **Kerne** oder wenigstens **kernähnliche Gebilde** in den Bakterien vorkommen können. Es gelang bei einigen großen Bakterienarten nämlich, bei Anwendung der *Romanowskyschen* Färbung (s. Anhang) zwei färberisch sich verschieden verhaltende Bestandteile in dem Bakterienleib nachzuweisen, einen sich rot färbenden, der als Kernsubstanz (Chromatin) aufzufassen ist, und einen zweiten, der die blaue Farbe annimmt und als eigentliches Protoplasma oder, besser ausgedrückt, Entoplasma anzusehen ist. Die Kernsubstanz liegt in einzelnen kugeligen Massen in den Maschen einer feinen, wabenförmig angeordneten Gerüstsubstanz und tritt bei den einzelnen Bakterienarten im Verhältnis zu dem umgebenden Entoplasma mehr oder weniger stark hervor. Die Kernnatur dieser Gebilde konnte durch die Feststellung

sicher erwiesen werden, daß sie vor der Sporenbildung des Bakteriums sich deutlicher differenzieren und charakteristische mitotische Teilungsfiguren zeigen. Die Masse der als Chromatin gedeuteten Substanz ist in manchen Bakterien so groß, daß von einigen Autoren das Vorhandensein eines Plasma ganz geleugnet und der ganze Bakterienleib als lediglich aus Kernsubstanz bestehend angesehen wurde. Diese Ansicht ist aber nach dem Urteil der weitaus meisten Forscher nicht richtig, es muß für diese Fälle vielmehr angenommen werden, daß die Entoplasmamasse im Vergleich zur Kernsubstanz so gering und in dieser so innig und fein verteilt ist, daß sie einer färberischen Differenzierung in der Regel nicht zugänglich ist. Schon aus allgemein biologischen Gründen und in Rücksicht auf manche Funktionen der Bakterienzelle, z. B. die Eigenbewegung, kann der namentlich von *Ružička* vertretenen Anschauung nicht zugestimmt werden, daß die Bakterien lediglich „nackte Kerne“ darstellen. Mit dem Fehlen echter Kerne in dem Sinne der Kerne von Metazoenzellen hängt vielleicht auch der Mangel geschlechtlicher Fortpflanzungstätigkeit und der Fähigkeit, differenzierte Geschlechtszellen zu bilden, zusammen. Die Kernlosigkeit trennt die Schizomyceten somit biologisch und morphologisch von den Schimmelpilzen, Hefen und Protozoen.

Bei der Mehrzahl der Bakterien kann ein morphologisch differenzierter Kern nicht nachgewiesen werden, sondern die Kernsubstanz ist in dem Plasma diffus verteilt und mit ihm innig vermischt. Die meisten der früher nach ihrem morphologischen und färberischen Verhalten ohne weiteres als Kerne gedeuteten Gebilde im Inneren der Bakterienzelle können, wie durch *Pickers* kritische Untersuchungen festgestellt ist, als solche nicht gelten, sondern müssen als Ansammlungen von Reservestoffen oder als Vakuolen angesehen werden.

An dieser Stelle ist auch eine Erscheinung zu besprechen, deren Deutung noch nicht sicher erwiesen ist. Es handelt sich um das Auftreten von **Körnungen im Innern des Bakterienleibes**, die im ungefärbten Präparat durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen, im gefärbten Präparat aber durch ihre besondere Affinität zu den basischen Anilinfarbstoffen auffallen. Diese als „**metachromatische Körnchen**“ oder nach ihren Entdeckern „*Babes-Ernstsche Körperchen*“ benannten Gebilde treten besonders deutlich bei Doppelfärbungen hervor. Sie erscheinen z. B. bei der Methylenblau-Bismarckbraunfärbung blau auf braunem Grunde, bei der Karbolfuchsin-Methylenblaufärbung rot in dem sonst blau gefärbten Protoplasma. Man hat diese Körnungen früher als Vorstufen der Sporenbildung angesehen (daher auch die schlechte Bezeichnung „sporogene Körnchen“), auch als Kernäquivalente sind sie aufgefaßt worden. *Marx* und *Woithe* sahen in ihnen die Träger der vitalen Energie, besonders der Virulenz. Heute sind diese Anschauungen als widerlegt anzusehen. Man deutet diese Körnchen jetzt vielfach als Ansammlungen von Reservestoffen und wird in dieser Ansicht durch die Beobachtungen bestärkt, daß sie, wie Untersuchungen mittelst vitaler Färbung gezeigt haben (*Ficker, Ernst, Ottolenghi* u. a.), in denjenigen Exemplaren einer Bakterienaufschwemmung besonders deutlich hervortreten, die vor der Teilung bzw. bei sporenbildenden Bakterien vor der Sporenbildung stehen, und daß sie in den Tochterzellen bzw. den aus Sporen hervorgegangenen jungen Bakterienzellen nicht vorhanden

Meta-
chromatische
Körnchen.

sind. Besondere Bedeutung haben die *Babes-Ernstschen* Körperchen, wie wir später sehen werden, bei der Differentialdiagnose zwischen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen erlangt.

Die Frage der Körnchenbildung in Bakterien ist noch keineswegs spruchreif. Zweifellos können Körnchen aus verschiedenen Gründen entstehen. Man darf demnach nicht alle derartigen Befunde bei den verschiedenen Bakterienarten gleich bewerten und muß sich vergewissern, ob es sich um Körnchen handelt, die nach Zahl, Lagerung und Größenverhältnissen regelmäßige oder doch häufige Befunde in lebensfrischen Exemplaren der betreffenden Art bilden, oder um vereinzelte und atypische Erscheinungen, die als Degenerationsercheinungen (Plasmolyse [S. 34] usw.) aufzufassen sind.

Zell-
membran.

Die **Membran** oder Hülle des Bakterienleibes ist als modifiziertes Entoplasma aufzufassen und wird zweckmäßig im Gegensatz zu letzterem „Ektoplasma“ genannt. Sie ist gegen das Entoplasma nicht deutlich abgegrenzt und läßt sich als besonderes Gebilde erst nach Anwendung bestimmter Färbverfahren erkennen; gut gelingt dies eigentlich nur bei den Kapselbakterien (s. S. 25). Die Dicke der Membran scheint sehr großen Schwankungen zu unterliegen. Für manche Proteusarten, die mit sehr vielen Geißeln (s. u.) versehen sind, nimmt *Zettnow* an, daß die Membran mindestens die Hälfte des Bakterienleibes ausmache. Auch Milzbrandbazillen, Staphylokokken und Tuberkelbazillen haben eine stark entwickelte Membran. Gegen schädigende Einwirkungen ist die Bakterienhülle ziemlich widerstandsfähig, wenn sie auch nicht, wie man früher annahm, zellulosehaltig ist. Bei den Tuberkelbazillen und anderen Mikroorganismen, die ihnen nahestehen, enthält die Membran eine wachsartige Substanz, die ihre im Vergleich zu anderen Bakterien auffallende besondere Widerstandsfähigkeit, namentlich ihre Alkohol- und Säurefestigkeit erklärt.

Die Beschaffenheit des Ektoplasma bedingt wohl auch die Resistenz der Bakterien gegenüber zellauflösenden Mitteln. Als solche kommen Fermente in Frage, wie sie in alten Bakterienkulturen gebildet werden und zur Selbstverdauung führen, ferner gewisse Lipoide, tierische Gifte (Kobragift), Trypsin, Leukozytenfermente, Antiformin (Kalilauge + Natriumhypochlorit), Kalilauge. Bei diesen Auflösungsvorgängen besteht ein Unterschied zwischen *Gram*positiven und *Gram*-negativen Mikroben, sicher wenigstens bezüglich der Lösung durch Trypsin bez. Kalilauge. Die *Gram*festen Bakterien sind nach *Kruse* gegen die auflösende Wirkung der 1proz. Kalilauge und die Trypsinverdauung im allgemeinen viel widerstandsfähiger als die *Gram*-negativen. Das läßt sich allerdings nicht erklären durch das Vorhandensein einer dickeren oder dünneren Hülle, sondern durch die Durchlässigkeit des Ektoplasma (Kapsel) zusammen mit größerer oder geringerer Dichtigkeit der gerinnbaren Teile des Protoplasma, wobei, wie *Unna* annimmt, auch chemische Unterschiede des letzteren und insbesondere des Ektoplasma eine Rolle spielen. Durch mikrochemische Reaktionen (z. B. Unterschiede in der Färbbarkeit von Ekto- und Entoplasma) erhält die letztere Auffassung eine weitere Stütze.

Kapsel-
bildung.

Durch Aufquellung und Verdickung des Ektoplasma kommt es bei vielen Bakterienarten zur Bildung von **Kapseln**, die in gefärbten Präparaten als helle Höfe um den intensiv gefärbten Bakterienleib in

Erscheinung treten können. Die Kapselbildung tritt besonders schön zutage in Präparaten, die aus dem Tierkörper stammen, während ihr Nachweis in Ausstrichen und Kulturaufschwemmungen nur selten und bei Anwendung ganz bestimmter Färbemethoden gelingt. Über die Bedeutung der Kapselbildung gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander: die einen sehen in ihr einen degenerativen Prozeß der Membran, während andere sie als eine Schutzmaßregel des Bakteriums ansehen.

Durch die Untersuchungen der neueren Zeit hat diese letztere Anschauung an Wahrscheinlichkeit bedeutend gewonnen. Man hat festgestellt, daß die Kapselbildung bei denjenigen Bakterien, die zu ihr besonders befähigt sind (Milzbrandbazillen usw.), nicht nur im tierischen Organismus, sondern auch in vitro je nach den Versuchsbedingungen hervorgerufen oder verhütet werden kann. Es entstehen Kapseln dann, wenn die Bazillen mit Körperflüssigkeiten in Berührung kommen, die schädlich auf sie einwirken und sie zu einer Abwehrreaktion veranlassen. Mit der Kapselbildung werden dann auch andere biologische Veränderungen durch die bakterienfeindlichen Serumstoffe an den Mikroorganismen ausgelöst, wie z. B. eine größere Resistenz gegen die spezifischen Wirkungen der Immunsera („Serumfestigkeit“). Analog zu deutende Änderungen der Bakterienhülle hat man unter denselben Voraussetzungen auch bei Bakterien festgestellt, bei denen eine eigentliche Kapselbildung nicht beobachtet wird, z. B. bei Typhusbazillen, Pestbazillen, Streptokokken usw. Die auf diese Weise in vivo oder durch tierische Sera in vitro veränderten Bakterien hat man als „tierische“ bezeichnet, im Gegensatz zu den gewöhnlichen „Kulturbazillen“. Wir werden auf ihr Verhalten später bei Besprechung der bakteriziden Serumwirkungen zurückkommen.

Die Kapselbildung von Bakterien auf künstlichen Nährböden wird übrigens auch durch Gifte (z. B. Arsenik) in schwachen Konzentrationen begünstigt und ferner, wie *Hlava* für Streptokokken fand, durch Wachstum in Nährmedien von hoher Konzentration, z. B. mit 15–20% Zuckergehalt. Eine ähnliche Erscheinung wie die Kapselbildung ist vielleicht auch der bei einzelnen Bakterienarten beobachtete Riesenzuwachs in Medien, denen schwache Antiseptika zugesetzt sind (*Bail*).

Bei einer Anzahl von Bakterienspezies ist die Bildung von Kapseln als besonders charakteristisch anzusehen und wird auch differentialdiagnostisch verwendet. Es sind dies die unter dem Namen „**Kapselbakterien**“ bekannten Mikroorganismen (*Bac. capsulatus Pfeiffer*, *Bacillus pneumoniae Friedländer*, *Diplococcus pneumoniae Fraenkel-Weichselbaum* usw.). Wenn derartige kapselbildende Bakterien in besonderen Verbänden auftreten, umgibt die Kapsel diese ganzen Verbände.

Auch schleimige Interzellulärsubstanzen werden nicht selten von Bakterien gebildet. Derartige als „**Zoogloea**“ bezeichnete Schleimmassen lassen sich nicht nur im gefärbten Präparat als matt färbbare, zwischen den einzelnen Bakterienverbänden liegende Masse nachweisen, sondern mitunter, beispielsweise bei den Pestbazillen, auch in Kulturen, wo sie der Platinnadel als fadenziehende Substanz anhaften. Bemerkenswerterweise gelingt die Färbung der Interzellulärsubstanz nicht immer. Ihre Bildung ist bei bestimmten Bakterien in besonderem Maße ausgeprägt und hat zu der Bezeichnung „schleimbildende Bakterien“ Veranlassung gegeben.

Zoogloea.

Ein Teil der Bakterien ist mit **Geißeln** versehen, die der Eigenbewegung dienen. Wenn man derartige Bakterien in ungefärbtem lebendem Zustande in einem Tropfen zusagender Nährflüssigkeit untersucht, so sieht man, daß sie sich unter schlängelnden oder wackelnden Bewegungen oft recht schnell von ihrem Platze entfernen.

Geißeln.

Diese Beweglichkeit ist wohl zu unterscheiden von der *Brown*-schen Molekularbewegung, die allen kleinsten Körperchen, wenn sie in

Flüssigkeiten suspendiert sind, zukommt. Die sogenannte Molekularbewegung besteht in einem Hin- und Herwackeln und bringt die einzelnen Körperchen kaum von ihrem ursprünglichen Platze fort. Nur dann, wenn sie mit benachbarten Teilchen zusammenstoßen, können sie auf kurze Entfernungen fortgeschleudert werden.

Während hier also eine eigentliche Lokomotion nicht statthat, durchwandern die durch besondere Bewegungsapparate ausgezeichneten Bakterien selbständig, d. h. ohne von den Bewegungen der Nachbarelemente oder Strömungen in der Flüssigkeit abhängig zu sein, das Gesichtsfeld. Die Bewegungsschnelligkeit ist allerdings sehr verschieden. Sie kann unter Umständen so lebhaft sein, daß man die Einzelindividuen in ihrer Gestalt kaum erkennen und verfolgen kann, andererseits aber auch kann sie so träge sein, daß sie nur nach längerer Beobachtung von der Molekularbewegung zu unterscheiden ist.

Die Geißeln der Bakterien sind lange, äußerst zarte, wellig aussehende Fäden, die peitschende Bewegungen ausführen und aus dem Ektoplasma entspringen. Über die Art ihres Zusammenhanges mit dem letzteren wurde an einigen großen Spirillen und Bazillen näherer Aufschluß gewonnen. Es zeigte sich, daß teils im Inneren der Geißeln ein differenzierbarer Achsenfaden vorhanden ist, der sich bis in das Innere des Bakterienleibes verfolgen läßt. Der Ansatzstelle gegenüber waren besondere Plasmaanhäufungen sichtbar. *Fuhrmann* sah die Geißeln aus einem mit ihrem proximalen Teil direkt in Verbindung stehenden Chromatinkorn entspringen; es würden dann also ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei den aus dem Blepharoplast entspringenden Geißeln der Protozoen.

Nach der Zahl und Anordnung der Geißeln (s. Taf. 2, Fig. 9—14) unterscheidet man:

I. Monotricha: Bakterien mit einer einzigen, an einem Pol ansitzenden Geißel (Beispiel: Cholera vibrio),

II. Amphitricha: solche mit je einer Geißel an beiden Polen (Beispiel: bestimmte Vibrionenarten),

III. Lophotricha: solche mit einem Geißelbüschel an dem einen Pol (Beispiel: gewisse Spirillen),

IV. Peritricha: solche mit zahlreichen, rings um den ganzen Bakterienleib angeordneten Geißeln (Beispiel: Typhusbazillus),

V. Atricha: geißellose und daher unbewegliche Bakterien (Beispiel: Milzbrandbazillus).

In gefärbten Präparaten sind die Geißeln nicht ohne weiteres sichtbar. Es bedarf vielmehr, da ihre Substanz Farbstoffe sehr schwer annimmt, besonderer Beizverfahren, um sie einer Färbung mit unseren gewöhnlichen Farbstoffen zugänglich zu machen. Im ungefärbten Präparat (hängender Tropfen) sind dicke Geißeln zuweilen bei Dunkelfeldbeleuchtung (S. 8) erkennbar.

Schon bei den geringfügigsten Zerrungen, wie sie bei der Herstellung von Deckglasausstrichen vielfach nicht umgangen werden können, reißen die Geißeln vom Bakterienleib ab. Man findet daher sehr häufig in Präparaten, die nach Geißelfärbungsmethoden behandelt sind, abgerissene und oft zu dicken Zöpfen zusammengeballte Geißelfäden. Auch an lebenden Bakterien kommt es leicht zur Abtrennung

der Geißeln: man kann dies z. B. beobachten, wenn man Aufschwemmungen geißeltragender Bakterien längere Zeit in einen Schüttelapparat bewegen läßt. Wenn die ihrer Geißeln beraubten Mikroorganismen unter günstigen Lebensbedingungen stehen, kann es zu einer Regeneration der Geißeln kommen.

Bei geißeltragenden Bakterienarten, die lange auf künstlichen Kulturen fortgezüchtet sind, tritt mit der Abnahme des Bewegungsvermögens auch eine verminderte Resistenz der Geißeln gegen chemische und mechanische Schädigungen ein. Die Geißeln werden bei derartigen Kulturen, z. B. bei seit vielen Jahren fortgezüchteten Cholerakulturen, so rudimentär und zerreiblich, daß ihre Darstellung gar nicht oder nur mangelhaft gelingt. Bei manchen Arten, die zarte Geißeln haben, wie z. B. gewissen Arten der Bakterien der Gasödemgruppe, erfolgt die Zerreißen schon bei geringen Änderungen der Beschaffenheit des Nährbodens oder des Verdünnungsmaterials, sodaß die Identifizierung solcher Arten durch den Nachweis von Geißeln oft schwierig oder unmöglich ist. Bei positiven Befunden aber sind Geißeln ein sicheres und bei manchen Arten, wie *Burckhardt* zeigte, sehr konstantes Artmerkmal.

Zur **Geißelfärbung** sind ganz junge, höchstens 24stündige Kulturen, die auf zusagenden Nährböden gewachsen sind, am geeignetsten, weil ihre Individuen in der Regel mehr Geißeln tragen. Die Geißeln älterer Bakterien sind meist geringer an Zahl, dafür aber oft stärker und länger. Schöne Geißelpräparate werden nur dann erzielt, wenn die Bakterien möglichst einzeln liegen und rasch abgetötet werden. Beides läßt sich dadurch erreichen, daß man ein Tröpfchen einer stark verdünnten Bakterienaufschwemmung auf ein durch Erhitzen fettfrei gemachtes Deckglas bringt und durch Zusatz von Osmiumsäure ein rasches Absterben der darin enthaltenen Keime herbeiführt. Die gebräuchlichsten Geißelfärbemethoden werden im „Anhang“ besprochen werden.

Nachdem wir nun die Form und Struktur der normalen Bakterienzelle im allgemeinen kennen gelernt haben, muß noch **besonderer Wuchsformen** gedacht werden, die bei bestimmten Bakterienarten im speziellen beobachtet werden und die Verwandtschaft der Bakterien mit höheren Pilzen beweisen. Unter besonderen Umständen kommt es nämlich bei Bazillen, die für gewöhnlich den oben beschriebenen regulären Typus bieten, zur Bildung von **Keulenformen** und von **echten Verzweigungen**, so wie wir sie bei den Streptotricheen (s. später in dem Kapitel „Aktinomykose und Streptotricheenerkrankungen“) regelmäßig beobachten. Solche besonderen Wuchsformen sind hauptsächlich beim Tuberkelbazillus beschrieben worden, aber auch bei Diphtherie-, Lepra-, Rotz-, Pest-, Tetanusbazillen und vielen anderen Bakterienarten können sie vorkommen. Anfangs faßte man sie als Degenerationserscheinungen auf, man mußte diese Ansicht aber bald fallen lassen, weil unter besonders ungünstigen Ernährungsbedingungen, wo die Bildung von Degenerationsformen am ehesten zu erwarten wäre, derartige Gebilde nicht auftreten. Es handelt sich vielmehr zweifellos um echte Wuchsformen, die unter ganz bestimmten, noch nicht genauer bekannten Bedingungen auftreten können, und zwar sowohl in Kulturen, wie auch im Tierkörper — hier allerdings seltener —, wenn der Vermehrung durch Teilung irgendwelche Hemmnisse im Wege stehen. Wenn von solchen Kulturen aus, die verzweigte Formen in größerer Zahl enthalten, weitere Generationen gezüchtet werden, so können unter Umständen Stämme gewonnen werden, bei denen die Vermehrung durch

Besondere
Wuchs-
formen.

echte Verzweigungen zur Norm wird. Es handelt sich also um eine vererbare Variation.

Man hat wegen der Bildung solcher Keulenformen und Verzweigungen die Tuberkelbazillen, Diphtherie- und Rotzbazillen, bei denen sie am häufigsten vorkommen, zu den Streptotricheen zählen wollen. Dazu liegt aber keinerlei Grund vor, denn für die Charakteristik einer bestimmten Mikroorganismenspezies muß in erster Linie die normale Wuchsform maßgebend sein und nicht Erscheinungsformen, die nur ausnahmsweise vorkommen.

Wenn soeben von der Bildung echter Verzweigungen die Rede war, so geschah dies im Gegensatz zu den unechten Verzweigungen, die häufig in Präparaten kettenbildender Bakterien als echt imponieren, sich aber bei genauerer Untersuchung als Trennungen von Scheinfäden feststellen lassen.

*Involutions-
formen.*

Von den soeben beschriebenen besonderen Wuchsformen scharf zu trennen sind die **Degenerations-** oder **Involutionsformen**, zu denen Bakterien auswachsen, die unter ungünstigen Wachstums- und Lebensbedingungen stehen. Wenn in alten Kulturen durch die von den Bakterien während ihres langen Wachstums gebildeten Stoffwechselprodukte und die Veränderung der Reaktion der Nährboden verschlechtert ist und die für die Weiterentwicklung der Kultur notwendigen Nährstoffe verbraucht sind, dann werden die Bakterienzellen in allen ihren vitalen Erscheinungen schwer geschädigt und sterben allmählich ab. Die Schädigungen machen sich zunächst in der äußeren Form geltend. Die Zellen quellen auf, werden dicker und nehmen mitunter die eigenartigsten Formen an. Das Protoplasma verliert seine leichte Färbbarkeit, im Innern treten Vakuolen auf, die Grenzen der Zellen werden undeutlich. Besonders schön lassen sich die Degenerationsformen beim Pestbazillus demonstrieren, wenn man ihn auf Salzagar züchtet; da dieser Nährboden dem Pestbazillus sehr wenig zusagt, bilden sich von vornherein die abenteuerlichsten Gestalten, hefezellen-ähnliche, dicke, blasige, geigenbogenförmige Gebilde usw., die ohne weiteres niemand als dem typischen polgefärbten Pestbazillus zugehörig betrachten würde.

Einige Forscher sind allerdings der Ansicht, daß die eben geschilderten Blähformen, die beim Pestbazillus und in geringerem Grade auch bei anderen Bakterien auf Nährböden mit hohem Salzgehalt entstehen, keine Degenerationsformen seien, sondern auch bei wohlhaltener vitaler Energie auftreten könnten. *Maassen* hat daher für sie die Bezeichnung „teratologische Wuchsformen“ vorgeschlagen. Er nimmt an, daß ein spezifischer Wachstumsreiz und die eigenartigen osmotischen Verhältnisse im Nährboden zur Bildung dieser Formen Veranlassung geben, und daß sie biologisch ebenso zu bewerten sind, wie die Kolbenbildungen und Verzweigungen. Die Wirkungen der Salze in den Kulturmedien auf den morphologischen Charakter der Mikroorganismen müssen jedenfalls noch durch eingehendere Untersuchungen geklärt werden.

Die Formen der Involutionserscheinungen hängen wesentlich davon ab, ob zuerst die Wachstums- oder zunächst die Vermehrungsenergie geschädigt ist. In ersterem Falle kommt es beispielsweise bei Bazillen vielfach nur zur Neubildung kokkenartiger Gebilde, in letzterem Falle treten ganz unregelmäßige, stäbchenartige Formen auf, die zu eigenartigen Scheinfäden auswachsen (z. B. in alten Milzbrandkulturen). Auch der Zerfall des Bakterienleibes in einzelne unregelmäßig geformte Teilstücke („Fragmentation nach *Kruse*“) ist als Degenerationsvorgang zu deuten. Allem Anschein nach sind die von *Spengler*,

Much u. a. näher beschriebenen splitterartigen und gekörnten Formen des Tuberkelbazillus ebenfalls hierher zu rechnen.

In gleicher Weise wie in künstlichen Kulturen können auch im Tierkörper Degenerationsformen der Mikroorganismen entstehen, wenn ungünstige Lebens- und Vermehrungsbedingungen vorliegen. Als Beispiel sei nur das so verschiedenartige atypische Aussehen der Pestbazillen im Buboneneiter angeführt. Aus den Degenerationsformen können sich, solange sie noch lebensfähig sind, bei Übertragung in zusagende Medien wieder typisch geformte, biologisch vollwertige Bakterien entwickeln.

Während, wie wir eben gesehen haben, bestimmte Bakterienarten unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen allmählich absterben, ist anderen in diesem Falle durch die **Bildung von Dauerformen** die Möglichkeit gegeben, sich lebensfähig zu erhalten. Diese Dauerformen, auch **Sporen** genannt, entstehen im Innern des Bakterienleibes. Es sind morphologisch wohlcharakterisierte, kugelige oder elliptische Gebilde, die gegen äußere Schädigungen jeder Art sehr widerstandsfähig sind und, wenn sie in günstige Lebensbedingungen kommen, zu der für die betreffende Bakterienart charakteristischen vegetativen Form auswachsen.

Nicht alle Bakterienarten sind zur Bildung derartiger Dauerformen befähigt, unter den pathogenen Arten nur der Milzbrandbazillus und die Erreger des Tetanus, des malignen Ödems und des Rauschbrands.

Sporenbildung tritt im allgemeinen nicht ein, solange die Bakterien unter günstigen Lebensbedingungen stehen, solange sie genügend Nährstoffe haben und sich, ungestört durch irgendwelche schädigenden Einflüsse, vermehren können. Erst wenn das Nährmaterial verbraucht oder durch die eigenen Stoffwechselprodukte der Bakterien verschlechtert ist, treten Dauerformen auf. Wichtig ist die Erfahrungstatsache, daß die sporenbildenden pathogenen Bakterien im lebenden Tierkörper niemals Sporen aufweisen. Es müssen, wenn es zur Sporenbildung kommen soll, gewisse Bedingungen erfüllt sein, die wohl in erster Linie von dem Temperatur- und Sauerstoffbedürfnis der einzelnen Arten abhängig sind.

Auch wenn in einer Kultur alle Bedingungen zur Bildung von Dauerformen erfüllt sind, treten solche doch nicht in allen Bakterien auf, sondern nur in den lebenskräftigsten, die durch natürliche Auslese zur Erhaltung der Art berufen sind.

Die Sporen der Bakterien sind stets endogen, d. h. sie entstehen im Innern der Bakterienzelle. Meist bildet eine Bakterienzelle nur eine Spore, nur in seltenen Fällen kann eine zweite Spore in demselben Bazillus entstehen. Die Form und Lage der Sporen ist für die einzelnen Bakterienarten konstant. Sie sind entweder mittelständig, wie z. B. beim Milzbrandbazillus, oder endständig, wie beim Tetanusbazillus. Die Sporen des Milzbrandbazillus sind nicht dicker wie der Bazillus selbst; in anderen Fällen aber übertrifft der Durchmesser der Spore den Breitendurchmesser der Mutterzelle, es entsteht dann eine Auftreibung der letzteren an der Bildungsstelle der Spore. Derartige Formen hat man wegen ihrer Ähnlichkeit mit einer Spindel *Clostridium*-Formen (κλωστρίδες = die Spindel) genannt. Wenn endständige Sporen an Dicke ihre Mutterzelle übertreffen, entstehen Steck-

Bakterien-
sporen.

nadel- oder Trommelschlägerformen („Köpfchensporen“), wie z. B. beim Tetanusbazillus.

Die Entstehung der Sporen läßt sich bei Betrachtung der Bakterien im ungefärbten Präparat verfolgen. Es zeigen sich zuerst helllichtbrechende Körperchen im Innern des Protoplasma, die allmählich an Größe zunehmen, bis sie die Hauptmasse der Mutterzelle in sich aufgenommen haben und fertig ausgebildet sind. Darauf verquillt der Rest der Mutterzelle und löst sich auf, sodaß die Sporen nach kürzerer oder längerer Zeit völlig frei werden. *Schaudinn* konnte bei einigen großen Bazillenarten beobachten, daß der Sporenbildung eine unvollkommene Teilung vorausging, die besonders in einer deutlicheren Differenzierung des Kernes erkennbar war. Er schließt daraus, daß hierdurch eine Abgabe eines Teiles des Chromatins an die Sporenanlage bezweckt werde, und daß gleichzeitig eine Sammlung und Abgabe der Reservestoffe erfolge.

Wenn man sporenhaltige Bakterien in gewöhnlicher Weise färbt, nehmen die Sporen den Farbstoff nicht an, sondern erscheinen als scharf begrenzte Lücken im Innern des gefärbten Protoplasma. Um sie zu färben, bedarf es besonders intensiv wirkender Prozeduren, z. B. der Anwendung konzentrierter Farbstoffe in heißem Zustande oder während sehr langer Zeit. Wenn die Sporen aber einmal gefärbt sind, dann geben sie den Farbstoff an Entfärbungsmittel nur sehr schwer wieder ab. Auf diesem Verhalten beruhen die Sporenfärbungsmethoden, bei denen eine Kontrastfärbung zwischen Sporen und Bakterienprotoplasma bezweckt wird. Sehr schöne Bilder solcher Kontrastfärbung erzielt man z. B. bei Anwendung der *Kleinschen* Sporenfärbungsmethode (s. Anhang).

Die einzelne Spore besteht aus der Sporenmembran und dem Sporenplasma, das nach neueren Untersuchungen im Innern wieder einen Kern enthält. Manche Forscher nehmen sogar eine doppelte Sporenmembran an, eine derbelastische äußere (Ektosporium), die bei der Auskeimung zerreißt und dem austretenden jungen Bazillus vielfach noch kappenartig aufsitzt, und eine feinere innere (Entosporium), die später zur Außenhülle des neugebildeten Bazillus wird.

Die Auskeimung der Sporen erfolgt nach dem Zerfall der Mutterzelle und dem Freiwerden der Sporen derart, daß die Spore allmählich ihren Glanz verliert, sich in die Länge streckt und schließlich die Sporenmembran sprengt. Bei bestimmten Bakterienarten reißt die letztere an dem einen Polende ein, bei anderen in der Mitte der Längsseite; man unterscheidet danach polare und äquatoriale Sporenauskeimung.

Die Sporen sind gegen alle äußeren Schädlichkeiten, physikalische sowohl wie chemische, unvergleichlich viel widerstandsfähiger als die vegetativen, d. h. durch Teilung sich vermehrenden Formen der Bakterien.

Außer den soeben besprochenen endogenen Sporen nahmen früher einige Autoren auch noch die Bildung von sogenannten „Arthrosporen“ (Glieder-sporen) an, die allen denjenigen Bakterienarten eigentümlich sein sollten, bei denen endogene Sporen nicht nachweisbar waren. Den Arthrosporen wurde, obwohl sie in der Form von den gewöhnlichen vegetativen Formen nicht wesentlich abweichen, höchstens etwas größer sein sollten, eine besondere Widerstandsfähigkeit zugesprochen. Wie spätere Forschungen ergeben haben, ist die Annahme derartiger Arthrosporen

durchaus unberechtigt. Jene resistenteren Exemplare sind nur die lebenskräftigsten Elemente einer Kultur, sie sind durch keine besonderen Merkmale charakterisiert und bieten auch nicht annähernd eine derartige Widerstandsfähigkeit wie die endogenen Sporen. Wir müssen also annehmen, daß sämtliche Dauerformen der Bakterien endogenen Ursprungs sind.

Wenn wir die morphologischen Verhältnisse der Bakterien, die hier in kurzen Umrissen gezeichnet wurden, überblicken, so sind sie wohl scharf genug ausgeprägt, um die Bakterien der einen oder anderen Klasse, derjenigen der Bazillen, Kokken oder Spirillen einzureihen. Aber zur Differenzierung der Arten innerhalb der großen Klassen sind sie nur von untergeordnetem Werte. Hier treten die kulturellen Merkmale, die biologischen Eigenschaften und Fähigkeiten in ihr Recht. Namentlich die Immunitätsreaktionen, zu denen die Bakterien in fast ausnahmslos streng spezifischen Beziehungen stehen, haben sich mehr und mehr als brauchbar bei der Aufstellung eines natürlichen Systems der Bakterien gezeigt.

Literatur.

- E. Gotschlich*, Allgemeine Morphologie der pathogenen Mikroorganismen. *Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*. 2. Aufl., Bd. 1, 1912.
F. Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 1872—1883.
Zopf, Zur Morphologie der Spaltpflanzen. Leipzig 1882.
Kruse u. Frosch, Die allgemeine Morphologie der Mikroorganismen. In *Flügges Werk* „Die Mikroorganismen“. Leipzig 1896.
Bütschli, Bau der Bakterien. Leipzig 1890.
R. Koch, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 1 u. 2. — Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878.
Reichert, Über die Sichtbarmachung der Geißeln und Geißelbewegungen der Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriologie, Orig., Bd. 51.
Benecke, Bau und Leben der Bakterien. Leipzig, B. G. Teubner, 1912.
Meyer, Die Zelle der Bakterien. Jena, G. Fischer, 1912.
Kruse, Allgemeine Biologie. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1910.
A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. 2. Aufl., Jena, Fischer, 1903.
Löffler, Zentralbl. f. Bakt. 1890.
Babes, Über isoliert färbare Anteile der Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene, 1888.
Lehmann u. Neumann, Atlas und Grundriß der Bakteriologie. 5. Aufl., München, Lehmann, 1910/12.
Deussen, Die Gramsche Bakterienfärbung, ihr Wesen und ihre Bedeutung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. Bd. 65. 1918.
-

3. VORLESUNG.

Allgemeine Biologie der pathogenen Mikroorganismen.

Wenn im folgenden ein kurzer Überblick über die allgemeine Biologie der Mikroorganismen gegeben wird, so sind davon die Protozoen ausgenommen. Die für diese geltenden allgemeinen biologischen Tatsachen sollen in einem besonderen Kapitel weiter unten („Die wichtigsten morphologischen und biologischen Merkmale der Protozoen“) abgehandelt werden.

Sowohl die Lebensbedingungen wie die Lebensäußerungen der Mikroorganismen sind außerordentlich verschieden, ihre Differenzen bedingen neben der Verschiedenheit der Form hauptsächlich die Unterscheidung der einzelnen Arten. In diesem allgemeinen Kapitel ist es nur möglich, eine Anzahl von biologischen Merkmalen herauszugreifen, die einer größeren Anzahl von Mikroorganismen, Bakterien, Sproß- oder Schimmelpilzen, gemeinsam sind. Die Beschreibung der speziellen Lebensäußerungen und Lebensbedingungen der Mikroben bildet ja den Inhalt derjenigen Abschnitte dieses Werkes, die sich mit den einzelnen Krankheitserregern beschäftigen. In diesem Kapitel müssen Tatsachen mitgeteilt werden, die bei den nicht als Krankheitserreger in Betracht kommenden Bakterienarten, den Saprophyten, gefunden sind und Geltung haben. Gerade bei den Saprophyten ist es besonders leicht, gewisse Vorgänge gut zu studieren, deren Beobachtung bei den pathogenen Mikroben mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist. Es werden aber auf diese Weise allgemeine Gesichtspunkte gewonnen, die für die Untersuchung auch der pathogenen Mikroorganismen von Bedeutung sind.

Beweglich-
keit.

Ein besonders charakteristisches Merkmal vieler Mikroorganismen ist die **Beweglichkeit**. Sie wird vermittelt durch Bewegungsorgane, die sog. Geißeln, deren Anordnung am Bakterienleib im vorigen Kapitel auseinandergesetzt ist. Die Bewegungsfähigkeit der einzelnen Arten ist in hohem Maße abhängig von den Medien, in denen sie sich befinden. Oft genügen schon Änderungen der Alkalität oder Zusätze von Stoffen, bei deren Zerlegung sich Säuren oder Alkalien bilden, um die Beweglichkeit herabzusetzen oder ganz aufzuheben. Manche Bakterienarten sind z. B. in gewöhnlichem Agar, Bouillon usw. beweglich, in zuckerhaltigen Nährmedien trotz starker Vermehrung unbeweglich. Ferner hat die Temperatur der Substrate einen Einfluß auf die Beweglichkeit der Mikroben und deren Intensität. Höhere Wärmegrade können lähmend auf die Bewegungsorgane wirken, ebenso spezifische Sera, viele Desinfizientien und entwicklungshemmende Substanzen. Manche Mikroorganismen büßen ihre Beweglichkeit bei niederen Temperaturen ein. Die Sporulation wirkt bei einzelnen Arten hemmend auf die Bewegung. Eine ganze Anzahl Stoffe haben, wie namentlich durch die Untersuchungen von *Pfeffer* bekannt geworden ist, Einfluß auf die Richtung, in der die Bewegung der in einer Flüssigkeit frei ver-

teilen Mikroorganismen stattfindet. So wirken gewisse Säuren direkt anziehend auf manche Mikroben, während sie andere abstoßen. Taucht man z. B. ein Kapillarröhrchen mit Äpfelsäurelösung in eine Aufschwemmung von verschiedenen Bakterien, so sammeln sich einige Arten an der Öffnung der Kapillare an, während andere abgestoßen werden. Man hat diese Vorgänge, bei denen also den Mikroorganismen infolge chemischer Prozesse eine bestimmte Bewegungsrichtung gegeben wird und wo eine Ansammlung an denjenigen Punkten stattfindet, an welchen die anziehende in größter oder die abstoßende Substanz in geringster Konzentration sich befindet, als positive bzw. negative Chemotaxis bezeichnet. Diese Erscheinungen der Chemotaxis liefern den Beweis, daß auch bei den Mikroorganismen die Reizbarkeit des Protoplasma eine Fundamenteigenschaft darstellt. Aber auch Licht, Elektrizität und Sauerstoff können auf die Bewegungsfähigkeit und die Bewegungsorgane des Protoplasma im Sinne von Reizen einwirken. Wir sprechen dann von Phototaxis, Galvanotaxis, Äerotaxis. Die Phototaxis läßt sich am besten bei den sog. Schwefelbakterien studieren. Sie enthalten das Bakterienpurpurin, einen dem Chlorophyll ähnlichen Stoff, dem sie ihr Lichtstrebevermögen verdanken. Die Galvanotaxis ist bei beweglichen Mikroorganismen leicht nachweisbar, die sich meist an der Kathode sammeln, mit der Geißel auf diese gerichtet. Neben direkten elektrischen Einwirkungen kommen hier stets auch elektrolytische in Betracht und damit chemotaktische. Die Äerotaxis wird bei beweglichen Mikroben am besten in hohen Flüssigkeitsschichten beobachtet, die dem Luftsauerstoff den Zutritt ermöglichen. Äerophile Mikroorganismen sammeln sich dann infolge der Äerotaxis an der luftberührten Oberfläche an.

Die **Vermehrungsfähigkeit** auf zusagenden künstlichen Nährböden ist eine für alle Mikroorganismen gemeinsame Lebensäußerung. Nur bei einer ganz kleinen Zahl von Bakterienarten ist es bis jetzt nicht gelungen, sie auf künstlichen Nährböden zur Vermehrung zu bringen. So sind z. B. bisher die Bemühungen erfolglos gewesen, verschiedene pathogene und saprophytisch vorkommende Bakterienarten, namentlich Spirillen, zu züchten. Über die zum Wachstum der Mikroorganismen notwendigen Nährstoffe werden wir später sprechen (S. 44).

*Vermehrung
auf künstlichen
Nährböden.*

Alle Mikroorganismen verändern beim Wachstum die Nährböden, die mannigfaltigsten chemischen Prozesse hervorrufend. Eine konstante Begleiterscheinung dieser Vorgänge ist die **Bildung von Säure und Alkali**. Man kann die Mikroorganismen nach ihrer Eigenschaft, Säure oder Alkali auf künstlichen Nährböden zu bilden, direkt in zwei Gruppen trennen. Über die Erkennung dieser Vorgänge mittelst gefärbter Nährböden sei auf die Kapitel „Typhus abdominalis“, „Paratyphus“ und „Bazillenruhr“ verwiesen. Die Mikroorganismen beteiligen sich an den Reduktions- und Oxydationsvorgängen in sehr verschiedener Weise. Die eigentlichen Bakterien besitzen wie die tierischen Zellen vor allem die Fähigkeit zu reduzieren, am stärksten die sog. Anaerobier, während die Oxydationswirkung mehr den Pilzen, daneben aber auch einigen besonderen Bakterienarten, den Schwefel- und Salpeterbakterien sowie den Essigsäurebakterien zukommt. Diese letzteren erzeugen Essigsäure durch Oxydation des Äthylalkohols. Wir haben hier ein Beispiel für den nahen biologischen Zusammenhang von Oxydation und Gärung. Die Gärung

ist eine der wichtigsten Lebensäußerungen der Mikroben und greift in den Kreislauf der Kohlensäure ein, auf den unten noch näher eingegangen werden soll.

Von Bedeutung für das Wachstum der Mikroben ist ferner der Kochsalzgehalt der Substrate, dessen Optimum für die meisten pathogenen Arten 0·5—0·8% beträgt.

Vermehrung
im Tier-
körper.

Nicht nur auf künstlichen Nährböden vermehren sich die Mikroorganismen, sondern auch im Körper des lebenden Tieres können sie zur Ansiedlung und Vermehrung gelangen. Wenn sie hierbei krankmachende Vorgänge auslösen, die sich durch direkte oder indirekte Wirkung (Gift), in Störungen der Funktionen einzelner Organe oder des Gesamtorganismus äußern oder zu anatomischen Veränderungen führen, so spricht man von „pathogenen“ Mikroorganismen (Menschen- bzw. Tierpathogenität).

Plasmolyse
und
Plasmoptyse.

Sowohl auf künstlichen Nährböden wie im Tierkörper kommen zwei Lebensäußerungen in ausgedehntem Maße zur Beobachtung, die zu dem Untergang der Bakterien, Sproßpilze etc. in engster Beziehung stehen. Es sind dies die Plasmolyse und Plasmoptyse. Unter **Plasmolyse** versteht man die Auflösung des Plasmas der Mikroorganismen. Es handelt sich hier im wesentlichen um einen Zerfallsvorgang; die Leibessubstanz der Bakterienzellen oder Sproßpilze bildet Körnchen und retrahiert sich auf einzelne Partien, die unter Umständen restlos der Auflösung verfallen. Bei der **Plasmoptyse** handelt es sich um eine mehr oder minder rasch erfolgende Ausstoßung der Leibessubstanz oder eines Teiles von ihr aus dem Innern der Mikroorganismenzelle. Die Plasmoptyse wird vor allen Dingen bei denjenigen Keimen in Frage kommen, die mit einer deutlich abgegrenzten Membran versehen sind. Beide Vorgänge, die Plasmolyse wie die Plasmoptyse, spielen sich in ausgedehntem Maße überall da ab, wo die Mikroorganismen zugrunde gehen, also in fast allen älteren Bakterienkulturen, in denen Involutionsformen und Degenerationsformen gebildet werden. Auch im Tierkörper treten beim Zugrundegehen der pathogenen und saprophytischen Keime, wenn letztere in größerer Menge einmal in die Gewebe gelangt sind, diese Vorgänge auf. Die Ursachen der Plasmolyse und Plasmoptyse können sehr verschiedenartig sein. Es ist deshalb nicht erlaubt, aus dem Vorgang selbst Schlüsse auf das auslösende Agens zu ziehen.

Bedeutung
der Sporen-
bildung.

Viele Mikroorganismen weisen eine **Sporenbildung** auf, deren biologische Bedeutung von zwei Gesichtspunkten aus betrachtet werden kann. Die Sporen dienen sowohl als widerstandsfähige Dauerformen der Arterhaltung, als auch, wie *Gärtner* exakt nachgewiesen hat, der Fruchtbildung. Das die Sporenbildung auslösende Moment ist in erster Linie der Mangel an Nährstoffen, nachdem die Entwicklung der vegetativen, d. h. sporenlosen Formen der Bakterien eine Zeit lang bei ausreichender Ernährung gut vor sich gegangen war. Überernährung scheint den Eintritt der Sporenbildung zu verhindern. Auch der Feuchtigkeitsgehalt der umgebenden Medien ist nach den Versuchen *v. Esmarchs* nicht ohne Einfluß auf die Sporulation, denn diese bleibt aus, sobald nicht genügend Feuchtigkeit vorhanden ist.

Physi-
kalische und
chemische
Leistungen.

Auch die **Auslösung physikalischer Phänomene** gehört zur Lebensäußerung mancher Mikroorganismen. Hier ist zu nennen die Produktion von Farbstoffen (Taf. 3, Fig. 1 und 3), ferner die Eigen-

schaft mancher Arten, im Dunkeln leuchtende Kolonien zu bilden (Phosphoreszenz) oder aber den Nährboden fluoreszierend erscheinen zu lassen (Fluoreszenz).

Die „Leuchtbakterien“ sind zusammen mit den leuchtenden Tierchen an dem „Meeresleuchten“ beteiligt; sie erzeugen namentlich das homogene Leuchten und sind in allen salzhaltigen Wässern anzutreffen. Mit Seefischen werden sie häufig verbreitet und siedeln sich auf diesen sowie anderen toten salzhaltigen Substraten an (Leuchten des Fleisches). Die Leuchtbakterien wachsen am besten auf Nährmedien, die 2—3% NaCl enthalten, und vermehren sich am üppigsten bei niedrigen Temperaturen (psychrophile Bakterien). Auf nicht salzhaltigen Medien wachsen sie weniger üppig und leuchten nicht oder wenig. Das Leuchten ist an die Anwesenheit des Sauerstoffes, also wahrscheinlich an einen oxydablen Stoff im Innern der Bakterien gebunden, denn keimfreie Filtrate der Leuchtbakterien leuchten nicht.

Die Farbstoff- oder Pigmentbakterien, auch chromogene Bakterien genannt, sind von *Beyerinck* eingeteilt worden in 1. solche, die den Farbstoff extrazellulär ausscheiden und 2. diejenigen, die ihn in dem Zellinnern bzw. in der Wand der Zelle ablagern. *v. Baumgarten* hat darauf hingewiesen, daß diese Einteilung nicht sehr glücklich ist, weil alle in den Filtraten auftretenden Farbstoffe im Innern der Zellen gebildet werden und dort auch vorhanden sein müssen, selbst wenn der mikroskopische Nachweis des Farbstoffes im Innern der Zelle nicht immer gelingt.

Unter den von den Bakterien erzeugten Pigmenten sind fast alle Farben vertreten, am häufigsten rot, gelb, violett, aber auch schwarz, grün, blau. Nur die grünen und einige rote Pigmente spielen eine dem Chlorophyll ähnliche Rolle bei der Ernährung; bei den anderen Pigmenten ist ein Zusammenhang mit den Assimilationsprozessen der Bakterienzellen nicht vorhanden. Die meisten Pigmente werden bei Lichtabschluß ebenso gut gebildet wie bei Sonnenlicht und bei diffusem Licht. Das Sichtbarwerden der Farbe erfolgt allerdings häufig stärker nach Belichtung. Auf die Bildung des Farbstoffes haben Reaktion des Nährmediums und Sauerstoff Einfluß. Das Sichtbarwerden des erzeugten Pigmentes (Umwandlung von Leukoverbindungen in gefärbte) hängt bei manchen Arten mit der Einwirkung des Sauerstoffes zusammen. Die chemisch reine Gewinnung der Bakterienpigmente ist vielfach noch nicht gelungen.

Die bekanntesten und am weitesten verbreiteten Pigmentbakterien sind: *Staphylococcus pyogenes aureus*, *albus*, *citreus*, *Bacillus prodigiosus*, *Bacillus violaceus*, *Spirillum rubrum*, *Sarcina lutea*, *Bacillus fluorescens liquefaciens*, *Bacillus pyocyaneus*.

Alle Mikroorganismen erzeugen beim Wachstum Wärme. Es handelt sich oft um recht erhebliche Leistungen. Es sei nur an die starke Erwärmung von Mist, Heu u. dgl. als Folge der Bakterienwucherung erinnert, die bis auf 70° C und mehr gehen kann. Solche stark wärmebildenden Bakterienarten werden als thermogene bezeichnet und gehören zugleich zur Gruppe der thermophilen, da sie sich sonst nicht bei den hohen, von ihnen erzeugten Temperaturen vermehren könnten. In letzter Instanz liegen allen diesen Vorgängen, auch wenn sie mehr physikalischer Natur sind, ebenso wie z. B. der Wärmeerzeugung bei den Zellen höherer Organismen, doch chemische Prozesse zugrunde, wie sie beim Stoffwechsel der Bakterien ausgelöst werden. *Gotschlich* und später *Tanql* und *Rubner* haben festgestellt, daß der beim Bakterienwachstum erfolgende Energieverbrauch ein recht erheblicher ist. Die Energie wird von den Bakterien den Nährsubstraten entnommen und in plastische Leistungen — Wachstum und Fortpflanzung — sowie in dynamogene — Wärmeerzeugung und Ortsbewegung — umgesetzt. Der dynamogene Anteil des Energieverbrauchs ist 2—3mal so groß als der plastische, welcher letzterer durch Bestimmung der Verbrennungswärme der Bakterien ermittelt wird.

Die **chemischen Vorgänge**, die von Mikroorganismen ausgelöst werden, sind von der größten Bedeutung für das gesamte organische Leben. Verwesung und Fäulnis, durch die der Kreislauf der organischen Substanzen im Pflanzen- und Tierreich ermöglicht wird, und zahlreiche andere Vorgänge, die auch bei der Herstellung vieler Nahrungs- und Genußmittel eine große Rolle spielen, sind ohne Wirkung der Mikroorganismen nicht möglich. Sie sind zum Teil sehr komplizierter Natur und unserer Kenntnis noch keineswegs völlig erschlossen. Namentlich gilt dies von denjenigen Vorgängen, die seitens der pathogenen Arten innerhalb des Tierkörpers ausgelöst werden.

*Chemie der
Bakterien-
zelle.*

Die chemische Zusammensetzung der Bakterienzelle ist im wesentlichen die gleiche, wie die der pflanzlichen und tierischen Zellen, auch in den Mengenverhältnissen der einzelnen Körper, nämlich 82—84% Wasser, 8—15% Eiweißkörper, 1—4% Fette oder Wachs, 0.6—1.4% Asche. Die Mehrzahl der Bakterien benötigt für ihre Ernährung bzw. ihren Aufbau derselben organischen und anorganischen Körper, wie die tierischen und chlorophyllfreien pflanzlichen Organismen. Nicht wenige Arten aber sind befähigt, ohne jegliche organische Verbindung sich zu ernähren und fortzupflanzen. Hierzu gehören z. B. die Salpeterbakterien, die aus anorganischen Verbindungen (Ca_2 , NH_3 , HNO_2) die organischen, ihre Zelle darstellenden Körper bilden oder, wie die Knöllchenbakterien, den Stickstoff der Luft assimilieren. Man kann danach die Bakterien, wie *v. Baumgarten* und *A. Fischer* vorschlagen, nach der Art der Ernährung in drei Gruppen einteilen: 1. prototrophe, 2. saprophytische oder metatrophe, 3. parasitische oder paratrophe.

Zu den prototrophen gehören die sog. Schwefel- und Eisen-, die nitrifizierenden (Nitrit- und Nitrat-) Bakterien (Salpeter), die denitrifizierenden Nitrobakterien und die stickstoffassimilierenden (Nitrogen-) Bakterien. Diese Gruppe umfaßt alle Mikroorganismen, die befähigt sind, aus anorganischen die zum Körperaufbau und zur Ernährung notwendigen organischen Verbindungen zu bilden.

Die von *v. Baumgarten* als metatrophe bezeichneten Mikroben können nicht von anorganischen Verbindungen allein leben, sondern bedürfen der organischen Substanz in Form abgestorbener, toten Materials. Nur die paratropen sind imstande, von lebender organischer Substanz zu leben bzw. diese anzugreifen und so zu verändern, daß sie abstirbt und als Nährmaterial dienen kann. Während die metatropen Bakterien ihren Bedarf an organischen Kohlenstoffverbindungen sowohl an Pepton wie aus Zuckerarten decken können, verlangen die paratropen Arten einen Nährboden, der besonders zusammengesetzt ist und am besten von den lebenden Geweben des tierischen und menschlichen Körpers geboten wird. Die metatropen Arten unterscheiden sich untereinander durch die Stickstoffernährung, je nachdem sie anorganische, organische Stickstoffverbindungen oder Eiweiß und Pepton als N-Quelle benötigen (Ammon-, Amido- und Peptonbakterien).

Diese Einteilung der Bakterien nach allgemeinen biologischen Gesichtspunkten zeigt allerdings, wie *v. Baumgarten* betont, keine scharfen Grenzlinien, denn zwischen den drei Gruppen der prototrophen, metatropen und paratropen Mikroorganismen bestehen Übergänge, und manche Mikroben können nach ihren biologischen Eigenschaften sowohl zur einen wie zur anderen Art gezählt werden.

Die Mikroorganismen sind namentlich bei den Umsetzungen, denen der Stickstoff, Kohlenstoff, Sauerstoff und Schwefel in den organischen Verbindungen des Eiweißes, der Kohlehydrate und Fette dauernd unterworfen sind, beteiligt. Man kann sagen, daß ohne Mitwirkung der Bakterien ein Kreislauf der genannten Stoffe und vieler anderer, die auch eine Bedeutung für die Entwicklung der belebten Natur überhaupt haben, und damit der Fortbestand der lebenden Pflanzen- und Tierwelt in ihrer jetzigen Form nicht möglich wäre.

*Beteiligung
der Mikroben
am Kreis-
lauf des
Stickstoffes.*

Wenn wir zuerst kurz die Rolle der Mikroorganismen bei den Umsetzungen des Stickstoffs skizzieren, so müssen wir unterscheiden zwischen den denitrifizierenden und den nitrifizierenden Bak-

terien. Die verschiedenen Arten der denitrifizierenden Bakterien befördern durch Reduktion und Oxydation in mannigfacher Symbiose den Stickstoff aus den hochmolekularen Eiweißverbindungen, indem sie diese allmählich abbauen, in einfachere organische Körper, zu denen vor allen die Aminosäuren gehören, und führen ihn schließlich in die anorganischen Endprodukte des Ammoniaks, der Salpeter- und salpetrigen Säure bzw. in deren Salze über. Hierbei wird ein Teil des Stickstoffs als Gas in Freiheit gesetzt. Der Abbau des Eiweißes, in dem ja hauptsächlich der Stickstoff in der organischen Natur enthalten ist, erfolgt in einer Stufenleiter, deren sämtliche Glieder wir noch nicht kennen, ebensowenig, wie die einzelnen Phasen des Eiweißabbaues durch die tierischen und pflanzlichen Zellen bekannt sind. Die stickstoffbindenden oder nitrifizierenden Bakterien vermögen der Luft den gasförmigen Stickstoff zu entziehen und zunächst in eine Form einfachster organischer Verbindungen (Ammoniak) überzuführen und dann zum Teil in komplizierten N-Verbindungen organischer Natur aufzubauen. Die bekanntesten unter ihnen sind die sogenannten Knöllchenbakterien, *Bacterium radicum* sowie *Clostridium pasteurianum*, und die Bazillen vom Typus des *Bac. azotobacter* *Beyerinck*, sämtlich in vielen Bodenarten sehr verbreitet und mit starkem Stickstoffbindungsvermögen ausgestattet. Manche Arten von ihnen, namentlich die vom Typus des *Bac. radicum*, weisen am natürlichen Fundorte oft pleomorphe Formen auf, die aber in künstlichen Kulturen fehlen. Während die denitrifizierenden Bakterien hauptsächlich zur Gruppe der Fäulnisbakterien (*Bac. proteus* und *Bac. putrificus*) gehören und zum Teil den Stickstoff in freier Form oder als Ammoniak bei der Zerstörung der Eiweißkörper in Freiheit setzen, können die stickstoffbindenden oder nitrifizierenden Bakterien stickstoffreiche Verbindungen, neben Ammoniak auch Eiweiß pflanzlicher Natur mit Hilfe des Stickstoffes der Luft synthetisch erzeugen. Der so als Bakterieneiweiß aus der Luft gewonnene Stickstoff kann nunmehr von Pflanzen, z. B. den Hülsenfrüchten, aufgenommen werden, die ihrerseits eine große Menge stickstoffreicher Eiweißverbindungen in ihren Zellen ablagern. Die nitrifizierenden Bakterien finden sich vielfach in den Wurzelknollen von Pflanzen, die außerordentlich stickstoffreiche Samen und Früchte liefern, z. B. bei den Leguminosen, Lupinen, Luzernen und verschiedenen Kleearten, und werden daher Knöllchenbakterien genannt. Exakte Versuche haben gezeigt, daß bei dem Wachstum der Knöllchenbakterien in der Wurzel der genannten Pflanzen die Ablagerung von Stickstoff in den Samen um so größer ist, je stärker diese Bakterien wuchern. Die Mengen von Stickstoff, die durch Vermittlung dieser Bakterien aus dem Stickstoff der Luft so in Form von Pflanzeneiweiß gewonnen werden können, sind außerordentlich groß. 1 *ha* Land, bebaut mit Leguminosenfrüchten, nimmt 150 *kg* Stickstoff aus der Luft auf, der nun wieder durch die stickstoffaufnehmenden Getreidearten, wenn jene Pflanzen als Düngemittel benutzt werden, dem Boden zurückgewonnen werden kann. Zu den Methoden der rationellen Landwirtschaft gehört es deshalb, die Felder abwechselnd mit Leguminosen und Getreide zu bestellen. Diese Beispiele mögen genügen, um die große Bedeutung der Bakteriologie für die wissenschaftliche Erforschung der Lebensvorgänge und für die praktische Landwirtschaft zu zeigen.

Gewisse Mikroorganismen haben die Eigenschaft, den Harnstoff durch ammoniakalische Gärung zu zersetzen. Diese faulige Gärung des Harns ist von der eigentlichen Fäulnis deshalb verschieden, weil dabei eine Umwandlung des Harnstoffs in kohlen-saures Ammoniak in gleicher Weise durch Hydratation erfolgt, wie sie auch durch Kochen mit Alkalien erzielt werden kann. Die in den betreffenden Bakterien vorhandene Säure wirkt dabei biochemisch auf den Harnstoff nach folgender Formel ein: $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + 2\text{H}_2\text{O} = \text{CO}(\text{O}.\text{NH}_4)_2$. Die Zahl der so auf Harnstoff einwirkenden Bakterien, die deshalb als Urobakterien bezeichnet werden, ist eine sehr große. Der *Micrococcus ureae* und der *Bac. ureae* werden am häufigsten als Harnstoffzerleger gefunden.

*Mikroben
als Ursache
der Fäulnis
und Ver-
wesung.*

Bei der Zerlegung der Eiweißkörper, dem Abbau des Eiweißmoleküls kommen gleichfalls verschiedene Prozesse zustande. Bestimmte anaerobe Bakterien rufen ganz bestimmte Zersetzungs Vorgänge der stickstoffhaltigen organischen Verbindungen hervor. Es werden Gase, flüssige und feste Verbindungen gebildet, die zum größten Teil stinkend sind (stinkende Fäulnis). Das Wesen des Fäulnisprozesses ist in chemischer Beziehung gekennzeichnet durch das Vorherrschen der Reduktionsvorgänge. Da aber auch durch aerobe, also auf Sauerstoff angewiesene Keime eine Eiweißfäulnis erzeugt werden kann, ist die Behauptung von *Pasteur*, die Fäulnis sei ein Lebensprozeß ohne Sauerstoff derjenigen Mikroben, die durch intramolekuläre Atmung den Faulsubstanzen den O entzögen, nicht haltbar. Der häufigste Fäulnis-mikrobe, der *Bac. proteus vulgaris*, verursacht Fäulnis bei O-Gegenwart. Es gibt außerordentlich viele spezifische Fäulnisvorgänge, die der natürlichen Wirkung von Fäulnis-erregern ihre Entstehung verdanken. Das Wesentlichste ist hierbei die Zerlegung der Eiweißkörper in ihre Bausteine und anorganischen Endprodukte. Die gleichen Vorgänge des Abbaus der Eiweißkörper lassen sich auch durch Kochen mit Säuren oder Alkalien sowie durch tryptische Fermente der tierischen Verdauungssäfte erzielen. Aber bei diesen Prozessen fehlt die nur bei natürlicher, durch Mikroorganismen bedingten Fäulnis vorhandene Bildung von Stinkstoffen. Bei der durch Mikroben bedingten Fäulnis entstehen zunächst Albumosen, Peptone und Amidokörper und Aminosäuren, dann die aromatischen Körper, unter ihnen die stinkenden, Indol und Skatol, ferner die stickstofffreien Fett- und Karbonsäuren und endlich die anorganischen Endprodukte: NH_3 , H_2S , CH_4 , CO_2 , N, H. Im Gegensatz zur Fäulnis verläuft die Zersetzung der Eiweißkörper durch die Fermente von Mikroorganismen, die nur bei Sauerstoffzutritt wachsen, die Verwesung, vorwiegend unter Entwicklung gewisser nicht riechender Gase. Bei der Verwesung handelt es sich im Gegensatz zur Fäulnis um einen Oxydationsprozeß, wobei aus den höchst komplizierten Eiweißverbindungen durch zahllose Zwischenstufen die allereinfachsten chemischen Verbindungen, Nitrate, Sulfate und Kohlensäure hervorgehen. Unter natürlichen Verhältnissen gehen die Prozesse der Fäulnis und Verwesung nicht selten nebeneinander vor sich und lösen sich in den einzelnen Phasen der Zersetzungs-vorgänge organischer Substanzen ab.

*Schwefel-
bakterien.*

Im engen Zusammenhang mit dem oben geschilderten Kreislauf des Stickstoffes steht derjenige des Schwefels, der in vielen Eiweißverbindungen vorkommt. Der bei der Eiweißzersetzung z. B. durch Fäul-

nisbakterien meist in Form von Schwefelwasserstoff frei werdende Schwefel wird von bestimmten Bakterienarten rasch aufgenommen. Die „Schwefelbakterien“, z. B. *Beggiatoa* und *Thiothrix*, haben die Fähigkeit, den Schwefel in Form von kleinen amorphen Körnchen im Protoplasma abzulagern. Unter bestimmten Verhältnissen sind diese Bakterien sogar imstande den Schwefel weiter zu verbrennen, indem sie ihn in Schwefelsäure selbst umwandeln. Einige dieser sogenannten Schwefelbakterien erzeugen einen purpurroten Farbstoff, das „Bakterienpurpurin“, und heißen deshalb „Purpurbakterien“. Das Bakterienpurpurin befähigt diese Bakterien, Kohlensäure aus der Luft aufzunehmen und diese letztere zur Bildung von Kohlehydraten zu verwenden, und zwar in Form von Glykogen. Die Fähigkeit, Kohlehydrate aufzubauen, erlangen die Purpurbakterien erst, wenn sie den aufgenommenen Schwefel in Form von Schwefelwasserstoff als Endprodukt der Verbrennung wieder in Freiheit gesetzt haben. Es sei hier noch erwähnt, daß fast alle Mikroorganismen, auch die pathogenen nach *Pétris* Untersuchungen, Schwefelwasserstoff erzeugen.

Bei dem **Kreislauf des Kohlenstoffes**, an dem die Mikroorganismen ebenso wie Pflanzen und Tiere teilnehmen, spielt die Hauptrolle der Abbau der Kohlehydrate durch Gärung. Früher bezeichnete man nur diejenigen Zerlegungen von Kohlehydraten als Gärung, bei denen auch gasförmige Produkte gebildet werden. Je mehr man in neuerer Zeit aber in das Wesen der Gärung eingedrungen ist, desto mehr ist man dazu übergegangen, den Ausdruck Gärung auf alle durch Fermente erfolgenden Zerlegungen von Kohlehydraten, ja überhaupt von organischem Material anzuwenden. Man rechnet also auch die Zerlegung der Eiweißkörper, die Fäulnis und Verwesung, da sie durch von Bakterien gelieferte Fermente und Enzyme erfolgt, den Gärungsvorgängen im weiteren Sinne zu. Es gibt außerordentlich viele Gärungen, bei denen spezifische oder charakteristische Produkte entstehen. Der Mehrzahl spezifischer Gärungsprozesse entspricht ein spezifischer Mikroorganismus, der seinerseits ein oder mehrere spezifische Fermente und Enzyme liefert. Die Gärwirkung entfaltenden Mikroorganismen werden auch als „zymogene“ bezeichnet.

*Beteiligung
der Mikroben
am Kreis-
lauf des
Kohlenstoffes.*

Zur Erklärung der Gärungsvorgänge hatte *Pasteur* seinerzeit seine berühmte Theorie aufgestellt, nach der die Gärung auf Lebensprozesse bei Sauerstoffabschluß zurückzuführen sei. Für die Oxydationsgärungen, auf die an dem Beispiel der Essigsäuregärung bereits hingewiesen wurde, hat seine Theorie keine Berechtigung. Aber auch die Spaltungsgärungen, wie z. B. die Alkohol- und Schleimstoffgärung, können sich bei Gegenwart von Sauerstoff vollziehen. Statt der *Pasteur*-schen Reduktionstheorie, nach der zugleich als Ursache der Reduktionsvorgänge lebende Gärungserreger als notwendig betrachtet wurden, ist heute allgemein die von *Ed. Buchner* experimentell begründete Enzymtheorie getreten. *Buchner* hatte nachgewiesen, daß auch die aus dem frischen Preßsaft der Hefezellen gewonnenen Alkoholniederschläge oder getrocknete Pulver, in denen also keine lebenden Zellen mehr vorhanden sind, in Zuckerlösungen Gärung bewirken. Wie *v. Baumgarten* betont, ist der Satz von *Pasteur*: „Keine Gärung ohne Gärungsorganismen“ allerdings durch die Arbeiten von *Buchner* nicht aufgehoben, sondern nur eingeschränkt. Denn die Zymase stammt aus der Hefezelle, deren Lebensprodukt sie ist, und wirkt unter natürlichen Verhältnissen nur in der lebenden Zelle und durch dieselbe.

Wenn wir zunächst die Zerlegung der Kohlehydrate überblicken, so ergibt sich, daß die Gärungserreger imstande sind, sowohl die

Zellulose wie das Glykogen bzw. den Milch- und Rohrzucker und endlich das Pektin sowie die Hemizellulose anzugreifen. Sowohl die pflanzliche und tierische Stärke, die zu Rohr- und Milchezucker vergoren wird, wie die Zellulose und das Pektin verfallen spezifischen Gärungen. Der Abbau der Kohlehydrate vollzieht sich unter dem Einfluß der spezifischen Gärungserreger mit Hilfe der spezifischen Fermente in bestimmten Abbaustufen. Zunächst entstehen die sogenannten Schleimstoffe, die je nach dem Ausgangsmaterial verschieden sind. Während aus tierischer Stärke, dem Glykogen, vorwiegend Milch- und Rohrzucker gebildet wird, entstehen aus der Zellulose die Gummiarten, Pilz- und Pflanzenschleime und die Hemizellulose bzw. Pilzzellulose, aus dem Pektin die Pektose oder Pektinsäure. Diese Stoffe finden sich auch als Vorstufen der gärungsfähigen Zuckerarten beim Aufbau der Kohlehydrate, der gleichfalls durch Mikroorganismen erfolgt. Das Bindeglied für den Aufbau und Abbau der Kohlehydrate bildet die Ameisensäure. Sie wird als Abbauprodukt bei der alkoholischen Gärung neben Alkohol und Kohlensäure durch viele Bakterien und namentlich auch durch Schimmelpilze sowie Hefen erzeugt. Die Ameisensäure dient ihrerseits wieder zum Aufbau der Kohlehydrate denjenigen Mikroorganismen, die höhere Kohlehydrate erzeugen. Als ein wichtiges Endprodukt der Alkoholvergärung der Zuckerarten durch Hefe findet sich ein dreiatomiger Alkohol, das Glyzerin. Aus diesem entstehen sehr häufig die Alkohole der höheren Reihen, die sich, vielfach an Fettsäure gebunden, als sogenannte Ester finden. Die höherwertigen Alkohole können aber auch durch Bakterien erzeugt werden und verdanken dann wieder ihre Entstehung der Fettsäure bzw. der Milchsäure. Von Hefen werden nur diejenigen Zuckerarten zerlegt, in deren Molekül die Zahl der Kohlenstoffatome 3 oder ein Multiplum davon beträgt; die Bakterien dagegen vergären auch die 5atomigen Zuckerarten. Im Gegensatz zu den vergärbaren Kohlehydraten sind die Pentosen von den Hefen und den meisten Bakterien nicht vergärbar. Nur wenige Bakterien, z. B. die Essigsäurebakterien, sind imstande, die Hemizellulose zu vergären, wobei nicht nur Essigsäure, sondern auch Ameisensäure, Alkohol und Bernsteinsäure erzeugt wird.

Als wichtig ist noch zu erwähnen die Entstehung von organischen Säuren bei der Gärigkeit der Hefen und Schimmelpilze. Es seien hier nur aufgeführt die Weinsäuregärung durch Aspergillusarten und Hefen, die Apfelsäuregärung sowie die Zitronensäuregärung durch Hefen oder Mukorarten; ferner die Entstehung von Oxalsäure durch Aspergillus- und Penicilliumarten. Durch manche Bakterien werden die Säuren noch weiter oxydiert, sodaß als Endprodukte Kohlensäure und Wasser entstehen; auch Alkohole können, z. B. durch Schimmelpilze, in dieser Weise verbrannt werden. Bei diesen Oxydationsprozessen werden von den Bakterien, namentlich aber von den Schimmelpilzen und den Hefen Glykogen und pflanzliche Stärke, die Granulose, in den Zellen abgelagert.

Durch *Neuberg* wurde nachgewiesen, daß auch gewisse Säuren, die beim Abbau der Eiweißkörper entstehen, aber keine Kohlehydrate sind, durch Fermente vergärt werden. Auch die Vergärung des Zuckers findet nach den Angaben dieses Autors in der Weise statt, daß er zuerst in eine organische Säure verwandelt wird, die von Fermenten weiter zerlegt wird. Vielleicht liegt hier ein allgemeines Gesetz vor.

Die Wirkungsweise der Mikroorganismen auf Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette ist sehr vielgestaltig. Sie geschieht meist durch besondere Stoffe, die entweder in den Bakterienzellen vorhanden sind und nur beim Zugrundegehen der letzteren frei oder aber von den Mikroorganismen in ähnlicher Weise sezerniert werden, wie von den Drüsenzellen gewisse spezifische Fermente, z. B. Ptyalin, Pankreatin usw. Bei anderen Mikroorganismen, wie z. B. den Hefen, geht die Zersetzung so vor sich, daß die Nährflüssigkeit in die Zelle diffundiert (Zucker), dort zersetzt wird, und daß dann die Zersetzungsprodukte ausgeschieden werden (Alkohol, Kohlensäure). Es handelt sich um **Fermente** und **Enzyme**. Mit Hilfe dieser Stoffe zerlegen die Mikroorganismen die organischen Verbindungen. Es entstehen eine ganze Reihe von Abbauprodukten einfacher wie auch sehr komplizierter chemischer Struktur. Nur in wenigen Fällen ist es gelungen, alle Phasen der hierbei sich abspielenden chemischen Prozesse zu verfolgen. Es hat sich auf Grund der neueren Forschungen herausgestellt, daß allen diesen verschiedenen Prozessen, die in wechselseitiger Beziehung stehen und in gewissem Grade gesetzmäßig von einander abhängig sind, bestimmte und spezifische Enzyme entsprechen. In früherer Zeit machte man einen Unterschied zwischen Fermenten und Enzymen. Als Fermente wurden die geformten oder organisierten zelligen Elemente (z. B. Hefezellen), als Enzyme die ungeformten Stoffe (z. B. Speichel, Pankreassaft usw.) bezeichnet, welche die Fähigkeit haben, in Körpern höherer Molekularstruktur eine hydrolytische Spaltung zu erzeugen, ohne daß eine nennenswerte Abschwächung ihrer Wirksamkeit eintritt. Die scharfe Unterscheidung zwischen geformten und ungeformten fermentartigen Körpern hat heutzutage keine praktische Bedeutung mehr, weil nachgewiesen werden konnte, daß in letzter Instanz die Fermente wie die Enzyme als chemische Körper wirken. So konnte *Buchner* zeigen, daß die fermentative Wirkung von Hefe auf dem Vorhandensein eines in den Hefezellen enthaltenen Enzymes, der Zymase, beruht. Die sogenannten geformten Fermente der älteren Autoren sind meist Mikroorganismen, die Enzyme sezernieren. Die ungeformten Fermente älterer und neuerer Autoren sind die Enzyme, auf deren Wirkungen alle sogenannten fermentativen Vorgänge beruhen.

Über das Wesen der Enzymwirkung sind viele Theorien aufgestellt, die indessen zu einer völlig befriedigenden Erklärung bisher noch nicht geführt haben. Es würde in das Gebiet der schwierigsten chemischen Probleme führen, die Einzelheiten der Enzymtheorien darzulegen. So wenig über das Wesen der Enzymwirkung bekannt ist, so gering ist unsere Kenntnis von der Chemie der Enzyme selbst; auch für die durch Enzyme hervorgerufenen Gärungen läßt sich kein allgemein gültiges chemisches Gesetz aufstellen. Man weiß nur, daß es hochmolekulare Körper sind, die eiweißähnliche Eigenschaften aufweisen. Sie sind in Wasser, Glycerin und verschiedenen Salzlösungen lösbar, leicht ausfällbar und werden ebenfalls leicht durch heterogene Niederschläge mitgerissen. Sie entfalten ihre Wirksamkeit nur innerhalb Temperaturen von ungefähr 12—58° C und verlieren, feucht erhitzt, ihre enzymatischen Eigenschaften bei 80° C. In trockenem Zustande sind sie bis auf 100° C und mehr, ohne Einbuße an Wirksamkeit zu erfahren, erhitzbar. Die

Enzyme werden eingeteilt in solche, die oxydierend oder reduzierend wirken (Oxydasen, Reduktasen) und solche, welche hydrolytische Spaltungen bewirken. Unter letzteren kennt man Enzyme, die auf Zucker (Saccharase) oder auf Stärke und Zucker wirken (Diastase, Ptyalin, Invertin, Maltase, Laktase, Zymase), ferner Eiweiß lösende oder fällende (proteolytische, peptische und tryptische, Labfermente), Fett spaltende (lipolytische), Glykoside zerlegende (Emulsin, Myrosin), Gelatine spaltende (Gelatinase).

Die Methodik des Nachweises der Enzyme ist namentlich durch *Eijkman* vervollkommen worden. Agar wird mit einer Emulsion des betreffenden, der Enzymwirkung zu unterwerfenden Materials versetzt, zu Platten ausgegossen und oberflächlich mit den zu prüfenden Bakterien beschickt. Wenn Enzymwirkung eintritt, so entstehen helle Höfe rings um die Bakterienkolonien. Auf Milchagar können auf diese Weise Kasein spaltende Enzyme, auf Fettagar Lipasen, auf Stärkeagar Diastasen nachgewiesen werden.

Die chemische Natur und Struktur der Enzyme, die auch als „Splitter“ des lebenden Protoplasmas bezeichnet werden, ist noch ebenso in Dunkel gehüllt, wie die Wirkung auf die gärfähigen Substanzen. Man weiß zwar, daß die Enzyme, ähnlich wie gewisse organische Stoffe (z. B. kolloidales Gold und Platin), sich bei den chemischen Prozessen, die sie einleiten, weder verändern, noch mit dem Gärstoff und deren Produkten verbinden. Für solche als Katalyse oder Kontaktwirkungen bezeichneten Prozesse hat *Ostwald* die Theorie aufgestellt, daß von den Katalysatoren, zu denen die Enzyme gehören, nur eine geringe Energiemenge auf die zu zersetzenden Stoffe übertragen werden soll, in denen bereits ein Zersetzungsprozeß langsam im Gange war. Die Katalysatoren wirken nur beschleunigend auf diesen im Gange befindlichen Prozeß ein. Es kann aber auch die *Ehrlichsche* Theorie zur Erklärung der Enzymwirkung herangezogen werden. Nach dieser würden wir uns die Enzyme mit haptophoren Gruppen ausgestattet denken müssen. Sie passen mit diesen, wie der Schlüssel in das Schloß, in gewisse Gruppen der Gärsubstanzen hinein und können, nachdem sie zur Öffnung des Schlosses gedient, d. h. die Gärung eingeleitet haben, aus diesem wieder entfernt werden, wie der Schlüssel, der durch die Benutzung beim Schließen des Schlosses nur wenig abgenutzt wird.

Neben den spezifischen, an die Zelle gebundenen Enzymen sind auch nicht spezifische in den Kulturen der Gärungserreger nachweisbar. Sie werden von den Zellen sezerniert als Stoffwechselprodukte und sind als invertierende, diastatische oder proteolytische Enzyme auf eine Gruppe verschiedenartiger Körper gleich wirksam. Den Eiweiß, Kohlehydrat und Fett spaltenden Eigenschaften, die auf der Bildung von spezifischen Fermenten und Enzymen beruhen, verdanken die Mikroorganismen die große Rolle, die sie in der organischen Natur spielen. Bei der Beseitigung des organischen, abgestorbenen Materials, bei der Fäulnis und Verwesung, bei der Bereitung von Nahrungs- und Genußmitteln, z. B. von Käse, Bier, Kefir, bei der Erschließung der in den Dungstoffen enthaltenen einfachen Körper, die von den Pflanzen zum Aufbau der komplizierten Eiweißverbindungen gebraucht werden, bei allen Vorgängen, die sich im Darm des Menschen abspielen, sind Mikroorganismen mit ihren Enzymen und Fermenten in mehr oder weniger ausgedehntem Maße beteiligt.

Die auf Fett wirkenden Fermente führen eine Spaltung dieser Körper unter Bildung von Säuren herbei. Es ist jedem bekannt, wie leicht z. B. in Butter die Fette zersetzt werden. Man nennt diese auf Bakterienentwicklung beruhende Fettzersetzung der Butter „Ranzigwerden“. Es entstehen hier zum Teil flüchtige Verbindungen, die

sich durch ihren Geruch bei vielen Zersetzungen fetthaltigen organischen Materials unangenehm bemerkbar machen. Auch die Selbstverdauung der Mikroben, wie sie in allen Kulturen von einer bestimmten Entwicklungszeit ab und mit zunehmendem Alter im gesteigerten Maße stattfindet, ist auf die Wirkung von Bakterienfermenten zurückzuführen.

Ein bei der Eiweißzersetzung entstehender Körper bedarf besonderer Erwähnung, weil er für differentialdiagnostische Untersuchungen herangezogen wird. Es ist das Indol, über dessen Nachweis das Nähere im Kapitel „Cholera asiatica“ unter „Cholera-rotreaktion“ zu finden ist. Die Intensität der Indolreaktion kann mit Hilfe einer kolorimetrischen Tabelle (Taf. 3, Fig. 2) näher bestimmt werden. Eine große Anzahl pathogener Mikroorganismen hat die Fähigkeit, in künstlichen Nährböden Indol aus den Eiweißkörpern zu bilden.

Von größerer Bedeutung für die Pathologie ist die Eigenschaft der meisten pathogenen Mikroorganismen, entweder im Tierkörper oder auch bei künstlicher Züchtung im Reagenzglas **spezifische Gifte** zu erzeugen. Diese Gifte sind teils in den Zellen der Bakterien selbst enthalten und werden nur durch deren Zerfall frei, teils werden sie von den Bakterien sezerniert.

*Gifte der
pathogenen
Mikro-
organismen.*

Die ersteren bezeichnet man als Endotoxine, die letzteren als Toxine im engeren Sinne. Alle Bakterien, die Endotoxine enthalten, können also nur dadurch schädlich für den infizierten Organismus werden, daß sie in größerer Menge in ihm zugrunde gehen, wie dies fast bei allen Bakterieninfektionen eintritt. Diejenigen Mikroorganismen aber, welche die Fähigkeit haben, Gifte zu sezernieren, wirken auch toxisch, ohne daß es zu ausgedehntem Zerfall der Bakterien kommt. Bei den Tetanusbazillen z. B. kommt es schon in ganz jungen, 24—48stündigen Kulturen zu einer intensiven Bildung von sezernierten Giftstoffen.

Der Nachweis löslicher Toxine in flüssigen Nährböden ist in der Regel dadurch leicht zu erbringen, daß die durch geeignete Filter von den Bakterien getrennte Kulturflüssigkeit, wenn sie Tieren parenteral eingegeben wird, giftig wirkt. Er gelingt allerdings selbst da nicht immer, wo zweifellos eine Wirkung löslicher Giftstoffe eine Rolle spielt. Man muß daher annehmen, daß manche pathogene Mikroorganismen nur im Tierkörper lösliche Giftstoffe erzeugen.

Neben den spezifischen Giften, den Toxinen und Endotoxinen, über deren chemische Natur wir bisher verhältnismäßig wenig wissen — man faßt sie am besten als den Eiweißkörpern außerordentlich nahestehende Stoffe auf — und deren Reindarstellung bisher noch nicht gelungen ist, kommen den Bakterien nichtspezifische Gifte zu, die in ihrer Körpersubstanz enthalten sind. Die letztere stellt nicht einen für alle Bakterien einheitlichen Körper dar, sondern ist aus vielen Stoffen zusammengesetzt, von denen einige allerdings, die sogenannten Proteine, bei den meisten Bakterien vorkommen.

In faulenden Flüssigkeiten, namentlich auch in menschlichen und tierischen Leichen, entstehen bei der Fäulnis Gifte, die als Ptomaine oder Fäulnisalkaloide bezeichnet worden sind. Eine ganze Reihe derartiger Körper ist von Brieger in ihren chemischen und biologischen Eigenschaften näher untersucht worden. Es handelt sich hier um Stoffwechselprodukte von Mikroben, und zwar von Fäulnis-mikroorganismen.

Gleichgültig, ob man die Mikroorganismen nach den Lebensäußerungen oder nach den Lebensbedingungen einteilt, so ist die Trennung in pathogene oder parasitische einerseits und saprophytische

*Allgemeine
Ernährungs-
bedingungen.*

andererseits die wichtigste. Wenngleich die ersteren außerhalb des Tierkörpers, auf den sie in erster Linie angewiesen sind, meist mehr oder weniger rasch zugrunde gehen, so können doch auch parasitische Mikroorganismen ein saprophytisches Dasein führen. Allerdings sind nicht alle parasitischen Mikroben fakultative Saprophyten, sondern wir finden sowohl in der Klasse der Bakterien wie der Protozoen auch zahlreiche obligate Parasiten, die nur innerhalb des Tierkörpers, und zwar oft nur an bestimmten Stellen, sich lebend erhalten und vermehren können.

Alle Bakterien gebrauchen zu ihrem Wachstum Wasser sowie kohlenstoff- und stickstoffhaltige Substrate. Wegen des Chlorophyllmangels können die Bakterien den Kohlenstoff nicht aus der Kohlensäure der Luft assimilieren. Sie nehmen die gelösten Nährstoffe durch Diffusion von ihrer Oberfläche aus auf. Die Ernährung und Assimilation speziell der pathogenen Mikroorganismen ist außerordentlich verschieden. Unter den stickstoffhaltigen Verbindungen werden in erster Linie die eiweißartigen Substanzen bevorzugt. Viele Bakterien gedeihen üppig nur auf Nährböden, die unverändertes menschliches Eiweiß enthalten, z. B. Meningokokken und Gonokokken. Außer den eigentlichen Eiweißkörpern (Globulinen, Albuminen) bevorzugen die pathogenen Mikroorganismen zu ihrer Ernährung leimartige Substanzen und die löslichen Abbauprodukte der Eiweißstoffe (Albumosen, Peptone); bei Gegenwart von stickstoffhaltigen Substanzen bedürfen nicht alle pathogenen Arten der stickstofffreien Verbindungen, während andere Kohlehydrate, namentlich Traubenzucker und Glycerin, zu ihrem Wachstum nötig haben. Fette werden von den auf künstlichen Nährböden gezüchteten Krankheitskeimen häufig gespalten. Das hierbei neben der Fettsäure entstehende Glycerin wird vielfach als Nährmedium benutzt. Unter den mineralischen Bestandteilen der Nährböden spielt eine große Rolle die Phosphorsäure.

Viele pathogene Bakterien, die sehr hohe Anforderungen an das Nährsubstrat zu stellen scheinen, wachsen trotzdem auch auf sehr einfach zusammengesetzten eiweißfreien Nährböden (s. Anhang). So gelingt es z. B., auf der *Uschinskyschen* Nährlösung, die phosphorsaures Natrium, Asparagin, Kochsalz, milchsaures Ammonium, Dextrose und Wasser enthält, eine ganze Anzahl pathogener Mikroorganismen zur Vermehrung zu bringen. Wie *Proskauer* und *Beck* zeigten, läßt sich sogar ein üppiges Wachstum des Tuberkelbazillus in einweißfreien Kulturflüssigkeiten erzielen.

Lebens-
bedingungen
der Aërobier
und
Anaërobier.

Das allgemeine biologische Grundgesetz, daß alle lebenden Organismen durch Aufnahme von Sauerstoff zwecks Oxydation der organischen und anorganischen Stoffe ihres Körpers (Stoffwechsel) die Energie für die Erhaltung ihres Lebens gewinnen, schien durch die Entdeckung von *L. Pasteur* über das Vorkommen von Anaërobiern, d. h. Mikroben, die ohne freien Sauerstoff leben können, erschüttert. Aber bald zeigte sich, daß für die Anaërobier ebenso wie für die Aërobier der Grundsatz gilt: Kein Leben ohne Sauerstoff. Auch die Anaërobier haben Sauerstoff zum Leben nötig. Sie unterscheiden sich von den Aërobiern nur dadurch, daß sie nicht den freien Sauerstoff der Luft, sondern den chemisch gebundenen der Nährsubstrate assimilieren. Das ist namentlich durch die Arbeiten von *Beyerinck*, *W. Hesse*, *A. Wolf*, *Fermi* und *Bassu* bewiesen worden. Wie ferner genaue analytische Untersuchungen dieser Autoren gezeigt haben, wachsen die meisten sogenannten Anaërobier, selbst die, welche man früher als obligate zu bezeichnen pflegte, auch bei Gegenwart ge-

ringer Mengen von Sauerstoff. Manche Arten sind aber so ausgesprochene Anaërobier, daß sie ihr Wachstum einstellen, sobald die Sauerstoffspannung ein bestimmtes, oft sehr niedriges Maß überschritten hat. Man unterscheidet danach obligate und fakultative Anaërobier, und die gleiche Einteilung gilt auch für die Aërobier, d. h. die in erster Linie bei Anwesenheit von Sauerstoff wachsenden Mikroorganismen. Der Unterschied zwischen Aërobiern und Anaërobiern ist also kein prinzipieller; besonders wichtig ist die Beobachtung, daß die Anaërobier auch imstande sind, den Sauerstoff aus den Nährböden abzuspalten, ohne ihn zum Assimilationsprozeß zu benutzen. Im Gegensatz hierzu nehmen die Aërobier den Sauerstoff der Luft direkt zur Assimilation.

Die Anaërobier lassen sich auch bei ungehindertem Zutritt der Luft züchten, wenn sie symbiontisch mit sauerstoffzehrenden Keimen wachsen. Es sind aber, wie namentlich die Arbeiten von *Bienstock*, *Fermi* sowie von *Tarrozzi* und *Pfuhl* gezeigt haben, nicht allein die reduzierenden und absorbierenden Wirkungen der Aërobier, sondern gewisse von den Mikroben erzeugte fermentartige Stoffe, die das Wachstum der Anaërobier direkt anregen und begünstigen. Solche Substanzen, über deren Natur noch nichts bekannt ist, sind auch in tierischen Geweben, namentlich in Leber, Milz und Nieren enthalten.

Von großer Bedeutung für die Entwicklung der Mikroorganismen, die Art ihres Wachstums auf künstlichen Nährböden, die Erhaltung ihrer typischen Archaraktere, ihre Fähigkeit, pathogene Wirkungen zu entfalten und für ihren Chemismus ist die Reaktion des Nährmediums. Während für die Mehrzahl der Bakterien die schwach alkalische Reaktion die optimale darstellt, vermehren sich manche Arten auch bei neutraler oder gar schwach saurer Reaktion. Die Fadenpilze vermehren sich im Gegensatz zu den meisten Bakterien am besten oder ausschließlich auf sauren Nährmedien. Stark saure oder stark alkalische Reaktion ist der Entwicklung der Bakterien und Pilze schädlich. Viele Bakterienarten wachsen z. B. auf schwach alkalischen Nährböden nicht oder nur unter Bildung von Degenerationsformen, während sie auf gut alkalisierten Substraten eine üppige Entwicklung ohne Involutionerscheinungen zeigen. Andere Arten bevorzugen dagegen neutrale oder ganz schwach alkalische Nährmedien. Häufig verlieren die pathogenen Mikroorganismen ihre Virulenz vorübergehend und büßen gewisse Eigenschaften, z. B. gute Beweglichkeit ein, wenn sie dauernd oder nur einige Male auf Nährmedien mit nicht zusagendem Alkalitätsgrad übertragen wurden.

Bedeutung
der Reaktion
für die Ver-
mehrung der
Mikro-
organismen.

Von gleich großer Bedeutung für die gesamten Lebensäußerungen der Mikroorganismen ist die Temperatur, bei welcher die Züchtung stattfindet. Im allgemeinen kann man sagen, daß das Wachstum einer Bakterienart desto üppiger und typischer ist, je mehr sich die Temperatur dem für diese Art gegebenen Optimum der Wärme nähert. Bei jeder Bakterienart lassen sich gewisse Grenzwerte nach oben und unten aufstellen, innerhalb deren eine Vermehrung stattfindet, die höchste oder Maximal-Temperatur, die niedrigste oder Minimal-Temperatur, zwischen denen die optimale Wärme liegt. Während bei manchen Bakterien die Differenz zwischen Maximum und Minimum eine große ist, haben andere nur geringen „Wärmespielraum“. Es gibt Bakterien, die sich noch bei 0° vermehren, sog. psychro- oder kryophile Bakterien, andererseits wachsen die sog. thermophilen Bakterien noch bei 50

Einfluß der
Temperatur
auf die
Lebens-
äußerungen.

bis 70° C üppig. Der *Bacillus thermophilus Miquel* wächst erst bei 70° C, der *Bacillus mesentericus rubra*, den *Globig* fand, zwischen 50—70° C, und die thermophilen, von *Rabinowitsch* beschriebenen Bakterienarten vermehren sich sogar bei 75° C und haben zwischen 65—70° C ihr Wachstumsoptimum. Pathogene Vertreter sind unter diesen letzten beiden Kategorien noch nicht gefunden worden.

Konservieren lassen sich die meisten Mikroorganismen, auch die pathogenen, die ihre optimale Wachstumstemperatur bei 37° C haben, am besten bei Kälte; sie halten sich bei niedrigen Temperaturen, die zwischen 5—10° C liegen, also solchen, wie sie in unseren Eisschränken im Durchschnitt erzielt werden, meist viel besser lebensfähig, als bei höheren Temperaturen.

Bei längerer Einwirkung von Temperaturen, die 40° C übersteigen, gehen die pathogenen Mikroorganismen im allgemeinen verhältnismäßig rasch zugrunde. Bei der Fortzüchtung kann allerdings eine gewisse Gewöhnung der Mikroben an höhere Temperaturen stattfinden. Milzbrandbakterien z. B., die bei 37° C das Optimum ihrer Entwicklungsfähigkeit auf künstlichen Nährböden haben, wachsen bei Temperaturen von 42—43° C anfangs ziemlich schwach, nach einigen Übertragungen wird aber das Wachstum immer tüppiger. Es findet eine gewisse Anpassung einzelner besonders dazu geeigneter Individuen einer solchen Kultur an die veränderten Temperaturbedingungen statt. Allerdings hat eine solche eingreifende Veränderung dieser äußeren Bedingungen meist auch recht energische Wirkungen auf die Lebenseigenschaften und Lebensäußerungen der Mikroorganismen zur Folge. Allgemein gesagt, kommen also in den Lebensäußerungen unter verschiedenen Bedingungen bei fast allen Bakterien, auch bei den pathogenen, erhebliche Schwankungen vor. Aber bei längerer Einwirkung ungünstiger Einflüsse, wie sie hohe Temperaturen darstellen, kommt es häufig zur Entstehung von Varietäten mit veränderten Eigenschaften, die dauernd bestehen bleiben. Eigentlich handelt es sich hier weniger um die Entstehung neuer Eigenschaften, als um den Verlust bereits bestehender. Es sind im wesentlichen adaptive Degenerationsvorgänge, die uns die Varietäten liefern.

Variabilität,
Anpassung
und Ent-
stehung von
Spielarten.

Der Kreis dieser **Variabilität** ist im allgemeinen ein ziemlich enger, namentlich bei den pathogenen Mikroorganismen. Es sind der Anpassungsfähigkeit die durch das Gesetz der „Konstanz der Arten“ bedingten Grenzen gezogen. Auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse ist nicht anzunehmen, daß sich innerhalb historischer Zeiten z. B. eine saprophytische Bakterienart in eine pathogene verwandelt. Wohl verlieren pathogene Arten durch äußere Umstände die Eigenschaft, Tiere zu infizieren, für die sie früher hoch infektiös waren, aber das Auftreten spezifischer, auf ganz differente Bedingungen angepaßter Eigenschaften ist bei den Mikroorganismen eben so wenig möglich, wie bei den höheren Lebewesen. Gestützt wird diese Behauptung für die Mikroorganismen dadurch, daß die autochthone Entstehung von Seuchen bisher nie bewiesen worden ist. Nicht neue Spezies entstehen bei unseren Züchtungsversuchen und Unzüchtungen, sondern Spielarten, die morphologische oder biologische Differenzen, meist im Sinne einer Degeneration, aufweisen. So verlieren Kulturen ihre Beweglichkeit, sie zeigen andere Formen. Bakterienstämme z. B., die anfangs

stark gekrümmte Vibrionen aufwiesen, lassen sich durch Fortzüchtung verwandeln in solche mit langen, fast geraden Individuen. Die Fähigkeit, Fermente zu bilden, kann bei Fortzüchtung der Kulturen auf künstlichen Nährmedien während langer Zeiträume verloren gehen; lange Jahre fortgezüchtete Cholera-kulturen z. B. verflüssigen die Gelatine nicht mehr, es entstehen Kulturen mit atypischen Kolonien. Die Virulenz der Mikroorganismen kann verloren gehen, umgekehrt läßt sich die einmal vorhandene oder vorübergehend herabgesetzte Virulenz mancher Bakterien für bestimmte Tierarten durch Passagen, d. h. dadurch, daß man die Mikroben durch die gleiche Tierart künstlich immer wieder hindurchschickt, steigern. Manche Kulturen, die schöne Farbstoffe erzeugen, verlieren diese Fähigkeit, z. B. Staphylokokken- und *Prodigosus*-kulturen. Der Milzbrandbazillus büßt in künstlichen Kulturen meistens seine Virulenz ein und bildet bestimmte Degenerationsformen innerhalb des Tierkörpers. So lassen sich die Beispiele noch vermehren.

*Unterschiede
der Einzel-
individuen
einer Kultur.*

Außer dieser Variabilität der Mikroorganismen, die zum Auftreten bestimmter Spielarten führt, weisen nun die Individuen einer und derselben Bakterienkultur oft erhebliche Unterschiede auf. Gerade diese individuellen Differenzen sind meist vorübergehend, da sie von der Zusammensetzung der Nährböden oder vom Alter der Einzelindividuen abhängen. Sehr deutlich zeigt sich das z. B., wenn man gefärbte Präparate aus einer Bakterienkultur herstellt. Das Wesen der Färbung besteht darin, daß eine chemische Bindung von basischen Anilinfarbstoffen, die durch physikalische Prozesse eingeleitet wird, mit bestimmten Bestandteilen des Bakterienleibes stattfindet. Zur Färbung gehört nicht allein die färbende Flüssigkeit, sondern in erster Linie eine färbbare Substanz, d. h. eine Substanz, die fähig ist, den Farbstoff zu binden. Man kann sich ohne weiteres jeden Augenblick davon überzeugen, daß in den meisten Bakterienkulturen leicht und schwer färbbare Mikroorganismen nebeneinander vorhanden sind.

In jeder Bakterienkultur gehen die Keime meist verhältnismäßig rasch zugrunde. Eine Cholera-kultur z. B., die nach 12stündigem Wachstum 40 Milliarden Keime enthält, weist nach 36 Stunden, wie *Gotschlich* und *Weigand* zeigten, nur noch eine halbe Milliarde entwicklungsfähiger Keime auf. Die Lebensdauer der Einzelindividuen ist also in Kulturen, in denen sich viele Mikroorganismen nebeneinander auf zusagenden Nährmedien vermehren, eine sehr kurze. Das rasche Zugrundegehen der Zellen läßt sich nur durch die Einwirkung von Produkten erklären, die in den Kulturen selbst gebildet werden und zum Untergang der am wenigsten resistenten Keime führen. Nicht immer, aber sehr häufig verlieren die abgestorbenen oder nicht mehr entwicklungsfähigen Keime auch die Fähigkeit, färbbar zu sein; manche Mikroorganismen, die eine elektive Färbung aufweisen, können diese auf Nährböden, die ihnen nicht zusagen, verlieren.

Die Mikroorganismen zeigen bei künstlichen Züchtungen und bei ihrer Assoziation im natürlichen Vorkommen nicht selten die Neigung, sich nur mit bestimmten Arten zusammen zu vermehren. Man bezeichnet diese Erscheinung als Symbiose. Umgekehrt wachsen manche Mikroben nicht bei Gegenwart bestimmter anderer Spezies, es findet hier ein Antagonismus statt. Die Bakterienassoziationen, wie sie bei der Symbiose beobachtet werden, spielen eine Rolle in der Nahrungsmittelindustrie,

*Anpassung
verschiedener
Spezies von
Mikroben
und Ant-
agonismus.*

z. B. bei der Reifung von Käsesorten. Aber auch im Tier- und Menschenkörper scheint die Symbiose verschiedener Mikroben zuweilen für das Zustandekommen eines pathologischen Prozesses wesentlich zu sein. Es möge nur an die begünstigende Rolle der Streptokokken für das Wuchern von anderen pathogenen Bakterien erinnert werden. Die Symbiose mehrerer Bakterienarten in Kulturen ist besonders von *M. Neisser* an den Influenzabazillen und Gonokokken bei deren Assoziation mit Xerosebazillen studiert worden. Die Xerosebazillen bilden hier die „Amme“ für die ersteren.

Mutations-
erscheinun-
gen.

Neben den eben geschilderten allmählichen Veränderungen, die eigentlich nichts anderes als durch äußere Umstände bewirkte Anpassungs- und Degenerationsercheinungen sind, kommt bei den Mikroorganismen gelegentlich eine scheinbar ohne Kausalnexus auftretende, sprunghafte Variation vor. Man bezeichnet diesen Modus des spontanen Variierens nach dem Vorgange von *Hugo de Vries* als **Mutation**, wenn mit ihm das Auftreten positiver neuer Eigenschaften verbunden ist. Die klassischen Untersuchungen dieses Autors haben gezeigt, daß die Mutation zur Entstehung neuer Typen und Rassen führen kann. Von der Variabilität, bei der vorhandene Artmerkmale durch Anpassung verringert oder verstärkt werden, ist die Mutation also prinzipiell durchaus verschieden. Mit Recht sagt *de Vries*: „Die gewöhnliche Variabilität kann auch bei dem schärfsten Anhalten der Selektion nicht zu einem wirklichen Überschreiten der Artgrenzen führen, viel weniger noch zur Entstehung neuer, konstanter Merkmale.“ Die durch Mutation erworbenen Eigenschaften sind dem Protoplasma so adhärent, daß sie vererbt werden, während die durch Variation entstandenen Eigenschaften im allgemeinen weder stabil, noch konstant und dauernd vererbbar sind.

Beziehung
zwischen
Mutation
und
Anpassung.

Die Mutation ist wohl am leichtesten verständlich, wenn wir annehmen, daß die dem Protoplasma innewohnenden Kräfte durch Reize, deren Wirkung oft verzögert und daher nicht direkt nachzuweisen ist, auf Grund der inneren chemischen Vorgänge den biologischen Entwicklungsprozeß verändern. In letzter Instanz erfolgt die Mutation also auch nicht ohne Ursache, sie ist vielmehr nur durch Bedingungen und Reize, die zeitlich in der Entwicklung oft weit zurückliegen, bedingt. Weshalb die Reize und äußeren Ursachen nur bei einem Teil der Individuen wirken, entzieht sich noch völlig unserer Kenntnis. Vielfach sind die Ursachen innerhalb der Zellen selbst gelegen und werden dann als die primären Keimvariationen, wie sie *Weismann* im Auge hatte, aufzufassen sein. Die Ursache ist im molekularen Gefüge der Zelle, das unbekannte Faktoren geschaffen haben, begründet; sie bleibt oft adhärent und kann mit der Zelle vererbt werden. Aus diesem Grunde sind wir auch meistens ohne Einfluß auf die Mutation insofern, als wir sie nicht immer willkürlich und zeitlich beherrschen oder überhaupt hervorrufen können. Durch die Erfahrung haben wir vielmehr nur einige Bedingungen kennen gelernt, die Mutationen auslösen können. Gerade die Untersuchungen, die über diese auslösenden Momente angestellt sind, haben nun ergeben, daß bei den Bakterien die scheinbar sprunghafte Mutation sich im wesentlichen auch nur langsam und allmählich vollzieht. Bei manchen Bakterien tritt z. B. infolge Züchtung in bestimmten Nährsubstraten die Fähigkeit auf, einen Stoff, den sie ursprünglich nicht angreifen können, allmählich zu zer-

legen. *Burri* und *Thayssen* konnten bei *Bact. imperfectum* *Burri* und *Bact. mutabile* Neisser Schritt für Schritt die allmähliche Ausbildung der Fähigkeit der genannten Mikroben verfolgen, bestimmte Enzyme zu bilden, mittelst deren die Bakterien Nährstoffe zerlegen können, die ursprünglich für sie nicht angreifbar und daher für die Ernährung nicht ausnützbar waren. Die Anlage für die neu auftretende Eigenschaft, die infolge veränderter Ernährungsbedingungen (Übertragung von Gras in Zuckerlösungen) zur Fortpflanzung nötig wurde, mußte vorhanden sein, denn sie trat bei allen Individuen nach und nach auf. Die neuen Eigenschaften, die als Mutationswirkungen auftreten, können geringfügig oder bedeutend sein. Im ersten Fall entstehen die Spielarten, im letzteren die neuen Rassen und Typen. Besonders interessant und wichtig ist die häufig und bei vielen Mikroben gemachte Beobachtung des plötzlichen Rückschlages mancher neuer Rassen in die alten Typen. Diese Frage hat bei den saprophytischen Bakterien bisher nur theoretische und rein wissenschaftliche Bedeutung. Ein Übergang von rein saprophytischen Mikroben in pathogene im Sinne der „Vollparasiten“ *Bails* — woraus das Auftreten neuer pathogener Arten resultieren würde — ist innerhalb historischer Zeiten bisher nicht beobachtet worden. Bei den pathogenen Arten, namentlich den einander nahestehenden, spielt die Mutation eine große Rolle. Bei Protozoen bietet das durch Mutation zu erklärende Auftreten von serumfesten Trypanosomenstämmen ein Beispiel. Besonders die Pathogenität der Mikroben selbst ist der Mutation zugänglich. Die Züchtung in bestimmten Tierspezies begünstigt den Eintritt der Mutation und ist deshalb nicht nur theoretisch wichtig, sondern kann es auch für die Praxis sein.

Die Stufenleiter, auf der die Mutation von den gegebenen zur Bildung veränderter Spezies führt, weist nach *Gotschlich* als erste Stufe die Spielart auf. Die sprunghaft und scheinbar spontan aufgetretenen Eigenschaften sind vorübergehend; bleiben sie aber längere Zeit bestehen, so kommt die neue Rasse zustande, aus der übrigens auch noch ein Rückschlag möglich ist. Je schwerer die durch Mutation entstandenen Eigenschaften künstlich zerstörbar sind, desto mehr wird aus der neuen Rasse des betreffenden Mikroorganismus ein neuer Typus.

Die Spaltung, welche durch die hier skizzierten Fragen unter den Anhängern der Lehre von der Evolution der Lebewesen entstanden ist, ist aber überbrückbar. *Carrière* hat diese Verschiedenheiten der Auffassung von der Evolution, die nach *Darwin* eine langsame und kontinuierliche Variation, nach *de Vries* eine sprunghafte, unvermittelte ist, mit folgenden treffenden Bemerkungen in Einklang und auf eine gemeinsame Grundidee gebracht: Bei der langsamen Variation (*Darwin*) tritt die auf der Wirkung der Umgebung beruhende Änderung in dem Maße, in dem sie eintritt, zutage; sie wird sichtbar bei dem unter veränderten Verhältnissen befindlichen Individuum wie bei den folgenden Generationen, oft unter Fortwirkung der Zunahme. Bei der sprunghaften, plötzlich eintretenden Entstehung von Varietäten, der eigentlichen Mutation aber tritt die Wirkung der auf das Individuum wirkenden Umgebungsänderung nicht bei diesem selbst, sondern nur bei seinen Nachkommen ein.

Über die Einzelheiten der Mutationsvorgänge ist noch Näheres bei den Kapiteln: Typhus (serumfeste Stämme), Pest (Mutation der Ko-

loniebildung und Pathogenität), Cholera (Kolonie- und Hämolysinbildung, Pathogenität), Tuberkulose (Typus bovinus und humanus), Trypanosomen (die einzelnen auf bestimmte Tierarten eingestellten Stämme) nachzusehen.

Literatur.

- Flügge*, Die Mikroorganismen. Leipzig 1896.
E. Gotschlich, „Allgemeine Biologie“ in *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 1. Jena, Gustav Fischer, 1912 und Ergänzt.-Bd. 2 der 1. Aufl., 1909, sowie Handbuch der Hygiene von *Rubner*, *Gruber* und *Ficker*, Bd. 3, 2. Abt., Leipzig, S. Hirzel, 1913.
R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878. — Die Milzbrandkrankheit. *Cohns* Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Breslau 1877. — Untersuchungen über die Ätiologie der Tuberkulose. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 1.
Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings. 1885.
Nencki, Über die Zersetzung der Gelatine. Bern 1876.
E. Buchner, Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 30.
Pasteur, Mitteilungen über Gärung und Fäulnis. Comptes rendus de l'acad. des sciences, Paris. — Etude sur le vin. Paris 1866. — Mémoire sur la fermentation alcoolique. Ann. de chim. et de phys. 1857.
E. v. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig, L. Thieme, 1894.
Löffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bakterien. F. C. W. Vogel, Leipzig 1887.
Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1900.
v. Baumgarten, Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen. Leipzig, S. Hirzel, 1911.
Winogradsky, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 9, 2. Abt., 1902.
Bienstock, Untersuchungen über die Ätiologie der Eiweißfäulnis. Arch. f. Hyg., Bd. 36 (1899) und 39 (1901).
A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. 2. Aufl., 1903.
Ferd. Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, Bd. 1, 1872.
Miquel, Etude sur la fermentation ammoniacale et sur les ferments de l'urée. Ann. de Micrographie. T. 1—3.
Traube, Theorie der Fermentwirkungen. Berlin 1858.
Schattenfroh und *Graßberger*, Über Buttersäuregärung. Arch. f. Hygiene, 1900.
Hoppe-Seyler, Methangärung. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 10, 1886.
Wolf, Über die Reduktionsfähigkeit der Bakterien. Arbeiten aus dem path.-anatom. Institut zu Tübingen, Bd. 3, 1902.
W. Pfeffer, Lokomotorische Richtungsbewegungen durch lokomotorische Reize. Untersuchungen aus dem bot. Institut zu Tübingen, Bd. 1, 1884 und Bd. 2, 1888.
Migula, System der Bakterien. Bd. 1, Farbstoffbakterien. Arbeiten aus dem bakteriolog. Institut zu Karlsruhe, 1894.
Beyerinck, Die Lebensgeschichte einer Pigmentbakterie. Bot. Zeitung, 1896.
Neuberg, Die Gärungsvorgänge und der Zuckerumsatz der Zelle. Jena 1913.

4. VORLESUNG.

Über Desinfektionsmittel und die Grundlagen der Desinfektionslehre.

Die Beobachtung, daß alle Bakterien durch chemische und physikalische Mittel geschädigt werden können, hat schon frühzeitig zu einem systematischen Studium dieser Frage geführt. Aus den grundlegenden Untersuchungen, die *Robert Koch* und seine Mitarbeiter *Gaffky* und *Löffler* auf diesem Gebiete angestellt haben, ist das Studium der verschiedenen Desinfektionsverfahren und Desinfektionsmittel hervorgegangen, die eine so große Bedeutung in der prophylaktischen Medizin, namentlich in der Chirurgie sowie in der Hygiene und besonders bei der Seuchenbekämpfung, erlangt haben.

Wenn wir zunächst die **chemischen Desinfektionsmittel** betrachten, so kann man den Grundsatz aufstellen, daß die meisten Substanzen, die in stärkeren Konzentrationen Bakterien abtötend, also desinfizierend wirken, in schwächeren Konzentrationen in der Regel nur bakterienschädigende oder entwicklungshemmende („antiseptische“) Wirkungen aufweisen.

*Chemische
Desinfektionsmittel.*

Die chemischen Desinfektionsmittel sind „Zellgifte“, auch „Protoplasmagifte“ genannt. Die erste Bezeichnung ist die richtigere, weil wir meistens nicht wissen, auf welchen Teil der Zelle die Gifte wirken. Von einzelnen Mitteln ist allerdings bekannt, daß sie den Kern der Mikroben angreifen. Die Wirkung der Zellgifte braucht mit sichtbaren Veränderungen nicht einherzugehen. Manche Desinfizienten wirken auf alle Mikroben nahezu gleichmäßig ein, sie sind dann, wie *Bürgi* betont, allgemeine Protoplasmagifte wie allgemeine Desinfizienten.

Die Desinfektionsmittel mit Ausnahme der Gase, die besonderen Gesetzen unterliegen, wirken am stärksten in wässrigen Lösungen und müssen daher wasserlöslich sein; die Gegenwart von Wasser oder Feuchtigkeit ist auch für die gasförmigen Desinfektionsmittel (Chlor, Brom, Formaldehyd) nötig.

Die von *Müller* zuerst festgestellte Tatsache, daß mehrere gediegene Metalle (Kupfer, Gold, Silber) und unlösliche Metallsalze antiseptisch wirken, schien für den alten chemischen, auch für die Wirkung der Desinfizienten von *R. Koch* mittelst neuer Methoden als zutreffend nachgewiesenen Grundsatz: „*Corpora non agunt, nisi soluta*“ eine Ausnahme zu ergeben. *Behring* wies aber als erster nach, daß auch hier eine Lösung der Metalle in den Nährböden, die mit Metallen und Bakterien beschickt waren, stattfindet. *Nägeli* nahm trotzdem eine besondere Wirkung der Metalle an, die er als oligodynamische Kraft bezeichnete. Er kam zu dieser Auffassung durch die Beobachtung, daß Wasser, in dem kleine Stückchen Kupfer oder Silber einige Zeit gelegen hatten, starke abtötende Kraft auf Süßwasseralgen be-

kam. Aber die Untersuchungen von *Spiro*, *Bitter*, *Christian*, *Messerschmidt* und *Schlossberger* konnten zeigen, daß die keimtötende Kraft der Metalle oder als wasserunlöslich geltenden Metallsalze auf einer Auflösung ganz geringer Mengen der Metalle in Wasser oder Nährböden beruht, also rein chemischer Natur ist. *Schlossberger* zeigte, daß hier weder unbekannte neuartige Strahlenwirkung, noch katalytische oder Oxydationswirkung der Metalle vorliegt.

Lösungen von Desinfektionsmitteln in wasserfreiem Alkohol sind ungeeignet zur Abtötung von Mikroorganismen, denn der reine absolute Alkohol wirkt wasserentziehend und trocknend. Vielfach genügt dies, um die Keime abzutöten, jedoch nur bei vegetativen Formen, nicht dagegen bei Sporen. Es kommt in solchen Fällen weniger das Desinfektionsmittel zur Wirkung, als der reine Alkohol. Der Alkohol für sich allein besitzt schon infolge seiner austrocknenden Eigenschaften nicht unerhebliche keimtötende Wirkung, er wirkt wie das Austrocknen von Bakterien an der Luft. Sobald der Alkohol jedoch mit Wasser versetzt ist, bekommt er nicht nur für sich stärkere desinfizierende Eigenschaften, sondern wird auch ein geeignetes Lösungsmittel für desinfizierende Substanzen. In wässrigen Alkohollösungen treten nämlich Diffusionserscheinungen an den Bakterienzellen genau so wie an tierischen Zellen auf. Während die Zellen in reinem Alkohol schrumpfen, quellen sie in wässrigen alkoholischen Lösungen. Dadurch gelangen desinfizierende Substanzen sowie der Alkohol in das Innere der Bakterien.

Öle sind als Suspensionsmittel für Desinfizienten außer aus den weiter unten noch angeführten Gründen auch deshalb ungeeignet, weil sie das Eindringen von Wasser in die Bakterienzellen verhindern. Weil die reine Karbolsäure die Eigenschaften eines Öles hat, zeigt sich hier z. B. der paradoxe Fall, daß ein konzentriertes Desinfektionsmittel verhältnismäßig wenig Wirksamkeit besitzt, während dünne wässrige Lösungen des Phenols ein ausgezeichnetes Mittel zur Abtötung der meisten Bakterien, auch der pathogenen, darstellen. Deshalb ist man auch von der Verwendung von Lösungen der Karbolsäure in Ölen abgegangen. In der Praxis werden heutzutage fast nur wässrige Lösungen von Desinfektionsmitteln benutzt.

Theorie der
Wirkung der
Desinfektionsmittel.

Es ist das große und unvergängliche Verdienst von *Robert Koch*, daß er die Desinfektionsmittellehre auf eine sichere Basis gestellt hat dadurch, daß er zeigte, wie man die Bakterien und die Sporen von Bakterien zur Prüfung verschiedener Desinfektionsmittel und Desinfektionsverfahren heranzieht. Noch bis heute gelten die von *Koch* aufgestellten Grundsätze; nur bezüglich der Erklärung einzelner Vorgänge und des inneren Zusammenhanges der Prozesse, die sich bei der Desinfektion abspielen, ist man etwas weiter vorwärts gedrungen.

Die Untersuchungen der neueren Zeit gehen zunächst namentlich darauf hinaus, Klarheit darüber zu gewinnen, ob und inwieweit der Verlauf eines Desinfektionsvorganges den Gesetzen einer chemischen Reaktion entspricht. Die Arbeiten von *Madsen* und *Nyman* haben in Anlehnung an die von *Paul* und *Krönig* ausgeführten zuerst dargetan, daß zwischen den Desinfektionsvorgängen und der molekularen chemischen Reaktion eine gewisse Ähnlichkeit besteht. Beide folgen bis zu einer weitgehenden Übereinstimmung einem Exponentialgesetze, wobei als veränderliche Faktoren der Konzentrationsexponent des Desinfiziens, der Temperaturkoeffizient und die Geschwindigkeit, mit der die Abtötung der Keime erfolgt, in Rechnung gestellt werden müssen. Diese rein chemische Auffassung des Desinfektionsprozesses hat allerdings auch kritische Betrachtungen hervorgerufen, die vor allem *Reichenbach* näher begründet

hat. Zunächst gelten die Exponentialkurven, die *Madsen* und *Nyman* aufstellten, nicht für alle Bakterien und Desinfektionsmittel, wie *Ejkmann* zeigte. *Reichenbach* konnte aber auch für die Vermehrung der Bakterien das Exponentialgesetz gültig finden und bringt die Absterbeordnung der Bakterien bei der Desinfektion mit der Vermehrungskurve in Beziehung durch die Annahme, daß die Resistenz der Keime gegen Desinfizientien eine verschiedene je nach dem Alter der Einzelindividuen ist. Der Grund für die Form der Desinfektionskurve ist also ein biologischer, nicht ein chemischer (*Croner*, *Ejkmann*, *Reichenbach*). Vielleicht sind chemische und physikalische Momente aber bei den Abweichungen, die die Desinfektionsprozesse bei manchen Bakterien und Mitteln aufweisen, ursächlich beteiligt.

Der Desinfektionsprozeß wird jedenfalls durch physikalische Vorgänge eingeleitet und im Verlaufe beeinflußt. Es spielen zunächst die Adsorptionsvorgänge bei allen chemischen Vorgängen, die Lösungen und in ihnen suspendierte unlösliche Stoffe mit verschieden gestalteter Oberfläche betreffen, eine große Rolle. Durch Oberflächenwirkung kommt eine verschiedene Konzentration der gelösten Stoffe an der Oberfläche der ungelösten zustande. Wenn die ungelösten Stoffe eine durchlässige Oberfläche haben, so resultiert daraus eine Diffusion der gelösten Körper ins Innere der Stoffe. Der Diffusionskoeffizient der diffundierenden Stoffe ist dem Molekulargewicht derselben im allgemeinen umgekehrt proportional.

Ändert schon der Adsorptionsvorgang die Verteilung der gelösten Stoffe, so geschieht das in noch höherem Maße durch die chemischen Affinitäten, deren Verständnis wesentlich die *Ehrlichschen* Vorstellungen über die sog. Chemo-Rezeptoren der Zellen erleichtern. Für die Verteilung mancher Desinfektionsmittel gilt der *Henrysche* Verteilungssatz, der sich nach *Bürgi* am einfachsten so ausdrücken läßt: „Wird ein in zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten *a* und *b* löslicher Körper *c* mit diesen Flüssigkeiten geschüttelt, so kommt ihm, vorausgesetzt, daß er in beiden Flüssigkeiten die gleiche Molekulargröße hat, ein konstanter Teilungskoeffizient zu.“

Wird ein chemischer Körper durch Adsorptionsvorgänge an der Oberfläche einer Bakterienzelle konzentriert, so treten Diffusionsvorgänge und chemische Affinitäten mit wechselnder Intensität in Aktion, wobei die Löslichkeitsverhältnisse des Desinfizienten in der Bakterienzelle einerseits, in dem sie umgebenden Medium andererseits eine große Rolle spielen. Neuere Untersuchungen verschiedener Autoren sprechen dafür, daß die chemischen Bindungen der Desinfektionsmittel an die Bakterien reversibel sein können.

Schon aus diesen Betrachtungen ergibt sich, worauf unten noch weiter eingegangen ist, daß der Desinfektionsprozeß auch bei den chemischen Desinfektionsmitteln ein sehr komplizierter, teils nach physikalischen, teils chemischen Gesetzen verlaufender Vorgang ist. Adsorption, chemische Bindung und Lösung der Desinfizientien an und in der Bakteriensubstanz einerseits, Konzentration des Mittels und dessen absolute Menge sowie seine chemische Konstitution, die Löslichkeit in der die Bakterien umgebenden Flüssigkeit, deren chemische Zusammensetzung und physikalische Beschaffenheit, namentlich das Vorhandensein oder Fehlen anderer Stoffe neben dem eigentlichen Desinfizienten und endlich die Temperatur sind von Einfluß auf den Erfolg des Vorganges. Bei der Kleinheit der Objekte, die zudem nicht physikalisch homogen und chemisch einheitlich gebaut sind, ist eine Entscheidung, wie weit im einzelnen die verschiedenen Faktoren in Frage kommen, nur unvollkommen, in manchen Richtungen gar nicht gelungen. Jedes einzelne Desinfektionsmittel muß nach diesen Richtungen geprüft werden. Dabei kommen die Untersucher, worauf z. B. bei der Besprechung des Phenols hingewiesen werden soll, nicht immer zu übereinstimmenden Ansichten über die feineren Vorgänge, sobald sie dem Problem auf verschiedenen Wegen entgegentreten.

Nach diesen allgemeinen Vorbemerkungen seien besonders noch die Beziehungen, die zwischen der Desinfektionskraft gelöster chemischer Substanzen und der Dissoziation bestehen, erörtert. *Krönig* und *Paul*, *Scheurlen* und *Spiro* haben die hier einschlägigen Fragen zuerst bearbeitet und auf die Bedeutung der Dissoziation und der damit in Zusammenhang stehenden Ionenwirkung der zerlegten Körper hingewiesen. Alle kristalloiden Körper, die in wässriger Lösung nach der Theorie von *Arrhenius* eine Dissoziation erfahren, werden als Elektrolyte im Gegensatz zu den nicht dissoziierbaren (Nichtelektrolyten) bezeichnet. Zu den Elektrolyten gehören also z. B. alle gelösten Salze, Säuren und Alkalien, da sie sich im Zustande einer mehr oder weniger rasch verlaufenden Spaltung befinden, wobei elektropositive und elektronegative Teile von großer Aktivität mit starken ungesättigten

Affinitäten, die sogenannten „Ionen“, entstehen. Nach *Arrhenius* sind die Ursachen für diese Spaltungsvorgänge darin zu suchen, daß der osmotische Druck der Lösungen größer ist als die Molekelzahl der in ihnen gelösten Substanz. Dissoziation erfolgt, weil die Lösungen den elektrischen Strom leiten, und ist von der Konzentration bzw. Verdünnung der Lösungen abhängig.

Krönig und *Paul* haben die Bedeutung der Ionisation für die Desinfektionsvorgänge vor allem bei den Studien, die sie mit den Salzen der Edelmetalle anstellten, erkannt. Durch Lösung der Metallsalze in verschiedenen Medien (Wasser, Alkohol, Äther) konnten sie feststellen, daß die desinfizierende Wirkung der Lösungen dem Grade bzw. der Intensität der Ionisation parallel ging. Es zeigte sich ferner, daß auch andere Momente bei der Wirkung der Lösung in Frage kommen. Sie ist nicht nur von der Konzentration der entstehenden Metall-Ionen, sondern auch von der Art der anderen Ionen (Säure- oder H- bzw. OH-Ionen), die gebildet werden, und endlich von der Menge der nicht dissoziierten Salze abhängig. Anorganische Säuren (Salpeter-, Salz-, Trichloressigsäure) und Basen wirken durch die Konzentration der entstehenden H- bzw. OH-Ionen. Mit wachsender Verdünnung nimmt auch die Dissoziationswirkung ab. Während bei allen Körpern, bei denen der Gehalt an entstehenden H- bzw. OH-Ionen als das wesentlichste betrachtet werden muß, ein Vergleich untereinander möglich ist (z. B. organische Säuren sowie Laugen), ist das z. B. bei den verschiedenen Metallsalzen nicht möglich. Denn hier bestehen spezifische Unterschiede in der Desinfektionskraft der entstehenden Ionen. Von den Metallkationen wirkt am stärksten z. B. das Quecksilber-Ion. Von den Anionen desinfiziert das Säure-Ion Cl am stärksten.

Eine scharfe Grenze zwischen den dissoziierbaren bzw. dissoziierten und den als nichtdissoziierte Moleküle wirkenden Desinfizienten zu ziehen, ist schon deshalb nicht möglich, weil die Dissoziation nur einen Teil der in einer Lösung vorhandenen Moleküle betrifft. Auch die Anhänger der Ionentheorie nehmen an, daß z. B. bei Salzen von Schwermetallen die nicht dissoziierten Moleküle wirken. Ferner ist zu berücksichtigen, daß es auch nicht dissoziierbare Desinfizienten gibt.

Man sieht, daß die Verhältnisse außerordentlich kompliziert sind, wie das in sehr eingehender und kritischer Weise von *Bürgi* zusammenfassend dargestellt ist. Wenngleich die ganze Lehre nur theoretische Bedeutung besitzt und keinesfalls für alle chemischen Desinfektionsmittel verallgemeinert werden kann, namentlich nicht für die komplexen anorganischen — die sogenannten Metallsalze —, so hat sie uns doch einen tieferen Einblick in die außerordentlich komplexen Verhältnisse eröffnet, als wir ihn früher besaßen. Es wird durch diese Untersuchungen auch verständlicher, warum manche Zusätze zu den desinfizierenden Lösungen störend auf den Desinfektionsvorgang wirken können. Auch dann, wenn diese Zusätze keine direkten Verbindungen mit den Desinfektionsmitteln eingehen, kann es doch in der Lösung infolge der Gegenwart anderer Körper zu weitgehenden Veränderungen in bezug auf die chemisch-physikalischen Bedingungen kommen. Aus den Versuchen von *Krönig* und *Paul* ergibt sich für die Desinfektionspraxis die Forderung, möglichst reine Präparate in allen Fällen zu benutzen, wo es sich um Anstellung von wissenschaftlichen Desinfektionsversuchen oder um Verwendung von Präparaten für die Praxis handelt. Ferner ist es notwendig, die Vorschriften für die Lösung und Anwendung der Desinfektionsmittel genau zu befolgen.

Endlich aber muß die Kombination verschiedener Chemikalien ins Auge gefaßt werden. Durch Verwendung z. B. von zwei Präparaten in proportional kleineren Mengen läßt sich, wie theoretisch zu erwarten, unter Umständen ein viel größerer Desinfektionserfolg erzielen, als durch Verwendung eines Mittels in verhältnismäßig viel höherer Konzentration der Lösung, als die beiden kombinierten sie besitzen. Es ist sehr wohl denkbar, daß, wie *Ehrlich* sich bildlich

ausdrückt, das eine Mittel als Lastwagen für das andere dient. *Ehrlich* denkt hierbei an den Transport der Mittel und die Verankerung an die Zellen. Durch neuere Untersuchungen der Pharmakologen wurden für die Zweckmäßigkeit der Kombination von mehreren Desinfizientien noch andere Gründe beigebracht. Zum Teil basieren die hierbei in Betracht kommenden Erwägungen auf den noch zu erwähnenden Arbeiten von *Overton*, *Meyer* und *Gottlieb*, zum anderen Teil auf den Arbeiten von *Bürgi* über Narkotikakombinationen. *Bürgi* fand, daß Narkotika, die in differenten Teilen des Zentralnervensystems Angriffspunkte haben, bei Kombination eine „Potenzierung“, eine stärkere Wirkung entfalten, als es der einfachen Summationswirkung entsprechen würde, wie sie bei Kombination von Mitteln mit gleichen Angriffspunkten beobachtet wird. Es kann als bewiesen gelten, daß die Desinfizientien an verschiedenen Stellen der Bakterienzellen ihre Angriffspunkte haben. Darauf beruht wohl die geradezu elektive Wirkung mancher Desinfizientien gegenüber bestimmten Bakterien, woraus sich wiederum Gründe für die Notwendigkeit der Kombination von Desinfizientien in der Praxis ergeben. *Bürgi* hat den Nachweis einer Verstärkung der Wirkung der Antiseptika, die verschiedenen chemischen Gruppen angehören und dementsprechend mit nicht identischen Teilen der Bakterien sich verbinden, durch Reagenzglasversuche erbracht, die Analoga seiner Experimente mit Narkotieis darstellen. Man wird auf experimentellem Wege so vielleicht zur Herstellung von sehr wirksamen, aber für den Organismus relativ ungiftigen Lösungen von Desinfektionsmitteln gelangen.

Die Gründe für „Potenzierungswirkungen“ der Gemische von Desinfektionsmitteln sind jedenfalls sehr komplizierter Natur und können bei der geringen Größe der Mikroorganismen nur schwer ermittelt werden. Wir sind über diese Frage noch ebensowenig sicher orientiert, wie darüber, warum auch Zusätze von indifferenten bzw. nicht desinfizierenden Stoffen zu Lösungen zweier Desinfizientien den desinfizierenden Effekt derselben verändern können. Es sind nach *Bürgi* folgende Möglichkeiten gegeben: 1. Mischung von zwei Substanzen kann einen neuen chemischen Körper ergeben; 2. die Löslichkeit einer Substanz kann durch Zusatz einer anderen verändert werden; 3. die Durchgängigkeit der Zellmembran für die eine Substanz wird durch die andere verändert; 4. die Zelle wird durch die Imprägnation mit einer Substanz mehr oder weniger aufnahmefähig für die andere.

Unter *Reichenbachs* Leitung von *W. Frey* angestellte Versuche über Kombination von Desinfektionsmitteln lassen die Schwierigkeiten erkennen, mit denen die Erklärung der Gesamtwirkung von Kombinationen verschiedener Substanzen verbunden ist. Vielfach ist dieselbe unmöglich. Die Kombinationswirkung kann durch die chemische Umsetzung, durch physikalisch-chemische Veränderungen oder durch das Zusammenwirken der unverändert gebliebenen, miteinander kombinierten Substanzen bedingt sein. Es kann in jedem Falle eine Verstärkung oder eine Abschwächung beobachtet werden. Werden z. B. Kalilauge und Phenol oder Kalilauge und Salzsäure gemischt, so ist das Gemisch weniger wirksam, als gleich starke Konzentrationen jedes einzelnen der genannten Mittel. Die Verstärkung wurde bei Kombination von Phenol mit Salzsäure und Alkohol mit Kalilauge beobachtet. Nach *Frey* wirken die Seifen dadurch verstärkend, daß sie die Bakterienzellen für den Angriff der anderen Mittel geeigneter machen, präparieren.

Von Bedeutung für das Verständnis der Wirkung der Desinfizientien ist die Kenntnis der Zusammensetzung der Bakterienzellen. Der Inhalt der Bakterienzelle ist zähflüssig und besteht chemisch zu einem großen Teil aus Kolloiden und Lipoiden, deren Funktion u. a. von dem Salzgehalt und der chemischen Zusammensetzung der Flüssigkeit abhängt, in der sie suspendiert sind. Wir wissen, daß ein zu starker oder

geringer Salzgehalt der umgebenden Flüssigkeit die Bakterien infolge osmotischer Vorgänge schädigt, sodaß sie unter Plasmolyse zugrunde gehen. Chemische Substanzen, die aus der Suspensionsflüssigkeit in die Bakterienzellen eindringen und bei ihren Wechselwirkungen mit den lebenswichtigen Bestandteilen des Protoplasmas, den Kolloiden und Lipoiden, diese letzteren schädigen, sind Bakteriengifte. Zu diesen Giften gehören die Desinfektionsmittel, die bei genügender Konzentration die Bakterien so schädigen, daß sie absterben. Da die Bakterienzellen bezüglich der wesentlichen Stoffe ähnlich oder gleich zusammengesetzt sind wie die tierischen und pflanzlichen Zellen, sind die meisten Zellgifte auch Bakteriengifte.

Fast alle Desinfektionsmittel sind, wie *Bürgi* betont, Substanzen von großer chemischer Reaktionsfähigkeit. Sie zerstören wie die Säuren, Alkalien und Oxydationsmittel in stärkeren Konzentrationen das Protoplasma. Bei anderen Chemikalien ist aber die letzte Ursache ihrer abtötenden Wirkung auf Mikroorganismen noch gar nicht geklärt. Daher ist es am besten, die Desinfektionsmittel nach ihrer chemischen Konstitution bzw. chemischen Natur einzuteilen. Sie können demnach in anorganische und organische eingeteilt werden. Unter den ersteren wirken die Oxydationsmittel (z. B. H_2O_2) und Halogene auf die verschiedenartigsten Zellteile. Bei den Alkalien, Säuren und Schwermetallen ist als Folge der chemischen Natur die Affinität zu den Eiweißstoffen das Bemerkenswerteste bezüglich der Desinfektionswirkung. Ob eine Eiweißfällung oder Verbindung der Körper dieser Gruppen die letzte Ursache der Wirkung darstellt, ist noch nicht geklärt. Die große Affinität aller Metalle zu den Eiweißkörpern beeinträchtigt ihre Desinfektionskraft bei Gegenwart von Eiweiß in der Umgebung der Bakterien.

Im Gegensatz zu den anorganischen Desinfektionsmitteln spielt bei den organischen die Lipoidlöslichkeit eine große Rolle für die Bewertung der Desinfektionskraft, wenn auch gewisse Affinitäten zu den Eiweißkörpern bestehen.

Von Bedeutung für die Wirkung der Antiseptika ist die Durchgängigkeit der Außenschicht der Bakterien für diese Mittel. Diese äußeren Teile sind nicht nur chemisch anders zusammengesetzt, als die Membran pflanzlicher und tierischer Zellen, sondern auch physikalisch. Die Außenschicht stellt meist nicht eine feste Haut dar, wenigstens nicht bei den vegetativen Formen der meisten Bakterien, sondern sie ist, ähnlich wie bei den Protozoen, eine fester gebaute Schicht des Protoplasmas. Manche Antiseptika verändern diese Außenschicht so, daß sie nun undurchlässig wird und dem weiteren Eindringen der betreffenden Mittel in die Zelle Widerstand entgegensetzt. Die widerstandsfähigen Sporen der Bakterien haben im Gegensatz zu den vegetativen Formen eine sehr feste Membran von geringer Permeabilität.

Hieraus ergibt sich, daß Desinfizientien um so leichter in das Innere von Bakterienzellen eindringen, je besser sie durch die Grenzschicht und die äußeren Teile des Protoplasmas gelangen, ohne diese grob physikalisch zu verändern. Folglich werden die im Protoplasma, namentlich den fettartigen Lipoidsubstanzen löslichen Chemikalien am leichtesten von den Zellen aufgenommen werden müssen. Aus dem

Grade der Löslichkeit eines Desinfektionsmittels in Wasser einerseits und in den Lipoiden andererseits wird also auf den Grad der Desinfektionskraft geschlossen werden können. Tatsächlich sind verschiedene desinfizierende anorganische Verbindungen des Quecksilbers, Jod, Brom, Chlor etc., viele organische Desinfektionsmittel, namentlich Stoffe der Phenol- und Kresolreihe, und die Alkohole leicht in Lipoiden löslich. Es ergibt sich aus diesen Betrachtungen, daß es von entscheidendem Einfluß für die Wirksamkeit aller Desinfektionsmittel sein muß, in welchem Medium sie suspendiert und mit den Bakterien zusammengebracht werden. *Gottlieb* bezeichnet dies als den Einfluß des chemischen Milieus. Am stärksten wirken die Desinfektionsmittel in wässrigen Lösungen, in denen organische Stoffe, vor allem die Eiweißkörper, fehlen. Die Eiweißkörper besitzen nämlich z. B. zu den Metallsalzen große Affinität und gehen feste Verbindungen mit ihnen ein, die viel rascher erfolgen als mit den in den Bakterienzellen vorhandenen Eiweißverbindungen. Infolgedessen müssen die Desinfizienten in Eiweißlösungen in konzentrierterer Form angewandt werden, als in wässrigen Lösungen. Sublimat tötet z. B., wie *v. Behring* fand, Milzbrandbazillen in wässriger Lösung in Verdünnung von 1:500 000, in Eiweißlösungen (z. B. Blutserum), dagegen erst in einer Konzentration von 1:1500 unter sonst gleichen Bedingungen ab. Auch das Verhalten vieler in Öl gelöster Desinfizienten wird nun leichter verständlich. Phenole und Kresole besitzen in ölgiger Lösung deshalb eine so geringe bakterientötende Wirksamkeit, weil sie, wie *Gottlieb* es präzisiert, durch ihre Lösungsaffinität im Öl festgehalten werden und deshalb nicht in die Zellen gelangen.

Von diesen lipoidlöslichen Desinfizienten muß man die in Fett und Äther nicht löslichen abtrennen. Die Mittel dieser zweiten Gruppe wirken nach *Gottlieb* wesentlich dadurch, daß sie die Kolloide angreifen und das Eiweiß der Zelle zur Gerinnung bringen. Eine dritte Gruppe greift sowohl Kolloide wie Lipoide an. Die Desinfizienten der ersten Gruppe unterliegen dem von *Overton* ermittelten Gesetze, nach dem ihr Eindringungsvermögen in das Innere der Zellen von dem Teilungskoeffizienten der Löslichkeit in den Zellsubstanzen einerseits und in den umgebenden Medien andererseits abhängt (*Gottlieb*).

Die Dissoziation spielt eine Rolle bei den speziell auf die Eiweißkörper wirkenden Desinfizienten, namentlich bei den Salzen der Schwermetalle, die fast sämtlich desinfizierend wirken (Quecksilber-, Eisen-, Kupfer-, Bleisalze), ferner bei den anorganischen Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure), während die organischen Säuren (Essigsäure, Ameisensäure) als undissoziierte Moleküle vermöge ihrer Lipoidlöslichkeit wirken. Bei den niederen Fettsäuren geht nach *Kossel* die keimtötende Kraft der Zahl der CH_2 -Gruppen parallel, ist also am stärksten bei der Ameisensäure, nimmt ab bei der Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure. Da die Dissoziation bei allen nicht über 10% hinausgeht, kann nur die den Säuren eigene Lipoidlöslichkeit den Ausschlag geben. Die meisten Alkalien, z. B. Kalilauge, Natronlauge, Calcium-, Barium- und Lithiumhydroxyd, wirken, mit Ausnahme des lipoidlöslichen Ammoniumhydroxyds, durch die in den Lösungen durch Dissoziation frei werdenden Ionen.

Außerdem ist für die Beurteilung der Desinfektionskraft eines Mittels die Konzentration der Lösungen, in denen es angewendet wird, sowie die Dauer der Einwirkungszeit maßgebend.

*Feststellung
der Ent-
wicklungshem-
mung.*

Die Entwicklungshemmung eines Antiseptikums wird dadurch festgestellt, daß flüssige und feste Nährböden mit abgestuften Mengen des Mittels und zugleich mit den zu prüfenden Bakterien versetzt werden. Beschickt man nun diese Nährböden mit Bakterien, so läßt sich nach dem Eintreten oder Ausbleiben des Wachstums feststellen, bei welcher Konzentration des zu prüfenden Mittels die Grenze der Entwicklungshemmung liegt. Die Nährmedien müssen mindestens 6 Tage genau beobachtet werden. Die desinfizierende Kraft eines Mittels oder Verfahrens ist meistens nur durch eine größere Anzahl von Versuchen festzustellen und ist an vegetativen wie sporenhaltigen Testbakterien zu prüfen. Die Testbakterien müssen bezüglich ihrer Resistenz genau bekannt sein, da auch bei Mikroben derselben Spezies sehr erhebliche individuelle oder Rassenunterschiede gegenüber den verschiedenen Desinfizientien bestehen. Die zur Prüfung benutzten Keime müssen von den Nährböden möglichst befreit werden, wenn die Prüfung in rein wässrigen Lösungen geschehen soll, und vollebenskräftig sein. Nach Schluß des Desinfektionsprozesses müssen alle nachträglich noch schädigenden Einflüsse, z. B. anhaftende Chemikalien, durch Waschen entfernt und durch Übertragung der zu prüfenden Mikroben in möglichst große Mengen von Nährböden stark verdünnt werden, um eine entwicklungshemmende Wirkung der mitübertragenen Desinfizientien möglichst auszuschalten. Das Prinzip der chemischen Entfernung des Desinfiziens, wie z. B. die Entfernung des den Bakterien anhaftenden Sublimats durch Schwefelammonium (*Geppert*) oder Schwefelwasserstoff (*Ottolenghi*), ist, wie *Bechhold* richtig bemerkt, nicht nur vom kolloidchemischen Standpunkt verkehrt. Denn bei den Verhältnissen der Infektion und Desinfektion in der Praxis wirkt das Desinfizien bei Überimpfung auf Tiere ebenso wie bei der Übertragung auf künstliche Nährböden nach. Es wird also, wie *Bechhold* sagt, durch die chemische Entfernung eines Desinfiziens eine geringere Wirkung des betreffenden Mittels vorgetäuscht, als sie ihm unter den Verhältnissen der Praxis zukommt. Denn hier wirken, wie die von *Geppert*, *Ottolenghi*, *Reichenbach* mit Neutralisation angestellten Versuche gezeigt haben, die nicht chemisch neutralisierten Desinfektionsmittel nach und führen so zur Entwicklungshemmung und Abtötung der Keime. Sinngemäße Kontrollversuche sind bei jeder Prüfung unerlässlich, um die Entwicklungsfähigkeit der benutzten Kulturen, die quantitativen Verhältnisse (Agarplatten), das Verhalten der Keime gegenüber bekannten Desinfektionsmitteln vergleichend zu beobachten. Die Testbakterien können in wässrigen bzw. eiweißhaltigen Lösungen oder aber, wenn sie resistent genug sind, an Seidenfäden oder kleinen Granatkugeln angetrocknet, dem Verfahren unterworfen werden.

*Praktisch
wichtige Des-
infektions-
mittel.*

Was nun die wichtigsten Desinfektionsmittel betrifft, die in der Praxis eine Rolle spielen, so ist man von den fäulnis- und gärungswidrigen und auch schwach desinfizierend wirkenden Mitteln, die man in der eigentlichen vorantiseptischen Ära anzuwenden pflegte, dem Glycerin, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, in neuerer Zeit für medizinische Zwecke ganz abgekommen, weil sie die Krankheitserreger nicht zuverlässig genug abtöten. Die wirksamsten Desinfektionsmittel, über die wir verfügen, sind zweifellos die Quecksilbersalze, vor allem das Sublimat, HgCl_2 , Hydrargyrum bichloratum. In 1prom. Lösung tötet es die vegetativen Formen aller pathogenen Mikroorganismen in kurzer Zeit ab. Stärkeren Lösungen, z. B. von 1:500 und 1:100, können selbst die widerstandsfähigen Sporen des Milzbrandbazillus nur wenige Stunden Widerstand leisten. Das Sublimat wird zur Herstellung der Lösungen meist vorrätig gehalten in Form von Pastillen, denen zum Zwecke besserer Löslichkeit zur Hälfte Kochsalz zugesetzt ist. Das gelöste Kochsalz verhindert ferner die durch das Sublimat allein herbeigeführte Gerinnung von Eiweißkörpern und ermöglicht daher das Eindringen des Desinfiziens in eiweißhaltige Flüssigkeit, z. B. Wundsekrete.

Es bilden sich zwar beim Kontakt des Sublimats mit Eiweiß kleine Gerinnsel, aber sie lösen sich als Doppelsalze von Quecksilberalbumin und Kochsalz. Die Auffassung, nach der die Quecksilber-Eiweißverbindungen relativ langsam aus lockeren zu festen werden, hat eine Bestätigung durch Untersuchungen von *Ottolenghi* erfahren. *Ottolenghi* konnte zeigen, daß sich die Wirkung der Sublimatlösungen auf Bakterien durch Einleiten von Schwefelwasserstoff selbst dann noch neutralisieren läßt, wenn die Sublimatlösung 5 Minuten mit den Bakterien in Kontakt gewesen war. Allerdings läßt sich das Sublimat nicht bei allen in der Lösung enthaltenen Bakterien durch H_2S neutralisieren, sondern nur bei einem Teil. Worin die Ursache für diese Phänomene zu suchen ist, bedarf noch weiterer Klärung. Jedenfalls stützen die Versuche von *Ottolenghi*, die auch von anderen Seiten (*Döll* und *v. Steiger* etc.) bestätigt sind, die im Allgemeinen Teil vertretene Auffassung, daß die chemische Bindung und Affinität der Desinfektionsmittel nicht allein maßgebend bei der theoretischen Betrachtung der Desinfektionsvorgänge sind, sondern daß auch die Löslichkeit, Adsorption und physikalische Faktoren in Rechnung zu ziehen sind. Die Verwendung des Sublimats in der praktischen Chirurgie und Gynäkologie erfährt dadurch eine Beschränkung, daß das Mittel schon in geringer Konzentration lokal die Gewebe schädigt und bei stärkeren Konzentrationen infolge der leichten Resorbierbarkeit toxisch auf die Nieren, den Darm und das zentrale Nervensystem wirkt. Als weniger giftiges Ersatzmittel wird deshalb bei der Wundbehandlung neuerdings das Sublamin, eine Verbindung von schwefelsaurem Quecksilber mit Äthylendiamin, angewandt. Die Desinfektionskraft des Sublamins ist geringer als die des Sublimats.

Den Quecksilbersalzen stehen von den Metallsalzen bezüglich der Desinfektionskraft am nächsten die **Silbersalze**, die zugleich auch bei Gegenwart von Eiweiß stark entwicklungshemmend und bakterientötend wirken, sobald sie nicht Eiweißverbindungen eingehen. Namentlich die löslichen organischen Silberverbindungen, wie Argonin, Protargol und Sophol (*v. Herff*), sind sehr wirksam und dienen wie *Argentum nitricum* zur Desinfektion von Schleimhäuten. Von den übrigen Metallsalzen sei das Kupfersulfat und das Aluminiumacetat (essigsäure Tonerde), das schwach desinfizierend, aber wenig gewebeschädigend wirkt, als Wunddesinfiziens genannt.

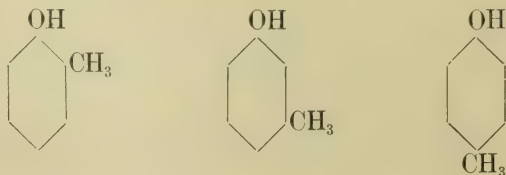
Neben dem Sublimat hat das **Phenol** und **Kresol** das Feld behauptet. Die Phenole gehören wie die Kresole der aromatischen Reihe an und zeichnen sich fast sämtlich durch Wasser- und Lipoidlöslichkeit aus. Sie sind nicht nur für Mikroorganismen starke Gifte, sondern auch für die Gewebszellen, namentlich die nervösen. Das Phenol, auch Karbol oder Karbolsäure genannt, C_6H_5OH , bildet farblose Kristalle, die sich an der Luft allmählich röten. Es löst sich bis zu 6% in Wasser und ist flüchtig. In 3—4proz. wässriger Lösung entfaltet es die gleichen Effekte wie die 1prom. Sublimatlösung. Phenol (*Acid. carbolic. puriss.*) zersetzt sich bei Gegenwart von Licht und ammoniakhaltiger Luft ziemlich leicht und ist deshalb in braunen, gut verschlossenen Flaschen aufzubewahren, am besten in Form des *Acidum carbolicum liquefactum*.

Gerade das Phenol ist in bezug auf sein desinfektorisches Verhalten unter verschiedenen Bedingungen und in Lösungsmitteln mit und ohne Zusätze fast am eingehendsten von allen Desinfizienten studiert. Die Ergebnisse sind sowohl

theoretisch wie praktisch bedeutungsvoll. Man ging von der Beobachtung *R. Kochs* aus, daß Phenol in alkoholischer und ölgiger Lösung viel weniger desinfizierend wirkt, als in wässriger. Erst verhältnismäßig spät hat man diesen Vorgang mit der Lipoidlöslichkeit in Beziehung gebracht, wonach das chemische Milieu, in dem das lipoidlösliche Phenol suspendiert ist, von entscheidendem Einfluß auf die Verteilung des Phenols auf Bakterien und Lösungsmittel wird. Neben der Lipoidlöslichkeit ist aber das *Henry'sche* Verteilungsgesetz von ausschlaggebender Bedeutung für die Desinfektionskraft des Phenols. Das haben namentlich die gründlichen Untersuchungen von *H. Reichel* gezeigt. Sie schließen sich an die Arbeiten von *Scheur-len*, *Spiro* und *Bruns, Paul und Krönig* an, die zu einer Erklärung der Tatsache, daß NaCl-Zusatz die Desinfektionskraft des Phenols hebt, vielfache Versuchs-Variationen trafen. Der NaCl-Zusatz verändert den Verteilungsfaktor des Phenols zwischen Bakterien und dem Lösungsmittel, weil er die Affinität des Phenols zum Lösungsmittel, z. B. nach Ausfällung, herabsetzt. Das Phenol ist nun aber nicht nur wasser- und lipoidlöslich, sondern verbindet sich auch mit den Eiweißkörpern. Auch für diese Affinität gilt aber, da es sich nicht um irreversible Verbindungen beim Zusammentreffen von Phenol und Eiweiß handelt, das Gesetz der Lösungsverteilung, deren Gleichgewicht durch Salzzusatz, wie *Reichel* bewies, zu verschieben ist. Beim Phenol haben wir keine Adsorptionsvorgänge, die einen chemischen Prozeß einleiten, sondern als wesentlichstes Moment die Löslichkeitsverhältnisse dieses Körpers in Wasser, Lipoiden, Eiweiß. Auf letzteres wirkt es, indem es das Quellungswasser der Zelleiweißkörper verdrängt und so den Tod des Protoplasmas herbeiführt. Chemische Bindungen, die bei anderen Desinfektionsmitteln in Frage kommen, sind also beim Phenol nicht sicher nachgewiesen und nicht das Ausschlaggebende bei der Wirkung.

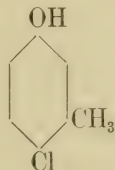
In der Zeit der reinen Antisepsis in der Chirurgie, wie sie nach *Listers* Vorgang von *Volkmann*, *Billroth* und vielen anderen Chirurgen geübt wurde, war die Karbolsäure als Wundspüllüssigkeit und in Sprayform das verbreitetste Desinfektionsmittel; sie ist aber seit Einführung der Asepsis und seit der Erkenntnis von der geringen Gefahr der Luftinfektion in ihrer Anwendung sehr eingeengt und durch ungiftigere Mittel verdrängt worden. Die stärkeren Konzentrationen von Phenollösungen wirken rasch ätzend und anästhesierend, die schwächeren gleichfalls nach längerer Zeit. Nach Phenolumschlägen entsteht leicht Gangrän. Von Wunden, Schleimhäuten und auch von der Haut wird Phenol leicht resorbiert. Das Phenol wird im Handel meist als Acid. carbolicum liq. (10% Wasser enthaltend) verbreitet.

Nicht minder haben sich die **Kresole** wegen ihrer stark desinfizierenden Kraft sehr eingebürgert. Sie werden aus den bei 180—210°C siedenden Anteilen des Steinkohlenteers durch Ausschütteln mit Natronlauge, worin sich die Kresole (als Kresolate) lösen, Versetzen der letzteren mit Schwefelsäure und fraktionierte Destillation hergestellt. Das Cresolum crudum des Handels, das als Ausgangspräparat vieler Desinfektionsmittel verwendet wird, besteht aus 55—60% eines Gemenges der drei Kresole (Ortho-, Meta- und Parakresol). Die Kresole sind in Wasser schwer löslich, nur bis zu 5%. Die 3 isomeren Verbindungen haben folgende Formeln:



Da sich die Kresole in Alkalien, gewissen Salzen und den alkalisch reagierenden Seifen lösen, hat man mit Hilfe dieser Körper,

namentlich der Seifen, verschiedene Kresolpräparate bereitet. Am bekanntesten ist der *Liquor cresoli saponatus* (Kresolseife), welcher aus gleichen Teilen von Schmierseife (Kaliumseifen) und Rohkresol besteht und in 5proz. Lösung verwendet wird. Die Zusammensetzung des käuflichen *Liquor cresoli* ist aber nicht sehr konstant. Hierher gehört auch das *Lysol*. Die Seifen vermögen Fette und Schmutz zu emulsionieren bzw. aufzulösen und gestatten so den Kresolen, auf die etwa in Schmutz oder in fettigen Substraten vorhandenen Keime einzuwirken. Von den Kresolseifen, die als Desinfizienten in den Handel kommen, sind noch zu nennen das Kresolin, Kreolin, Bazillol, Sapokarbol usw. Durch Alkalien löslich gemachte Kresole enthält das *Solutol*. Durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure hat man gleichfalls Kresole aufzuschließen versucht. Die Kresolschwefelsäuren wirken sehr stark desinfizierend, besser noch wirken Kresol-Säure-Gemische, die Kresol und Säure in freiem Zustande enthalten. Sie haben sich aber wenig eingebürgert und sind nur für grobe Desinfektion geeignet, weil sie infolge der Säurewirkung die Objekte vielfach schädigen. Nachdem *Ehrlich* und *Bechhold* die Steigerung der Desinfektionskraft des Phenols durch Einführung der Halogene in den Kern derselben durch systematische Untersuchungen gezeigt hatten, sind verschiedene wirksame Mittel aus der Phenol-, Kresol- und Naphtholgruppe auf diese Weise dargestellt. Nach den Untersuchungen von *K. Laubenheimer* ist das Chlor-meta-Kresol der relativ ungiftigste und am stärksten desinfizierende Körper dieser Gruppe:



Das Chlor-meta-Kresol wird als Phobrol (Lösungsmittel ricinolsaures Kali) in den Handel gebracht.

Schottelius hat die verschiedenen möglichen komplexen Kalisalze des p-Chlor-meta-Kresol näher untersucht und eine unter dem Namen Grotan in den Handel gebrachte Natriumverbindung als die beste erkannt, um ein festes Desinfektionsmittel herzustellen, das in Tablettenform aufbewahrt werden kann. Das Grotan zerfällt beim Auflösen in Wasser in ein normales Salz und freies p-Chlor-meta-Kresol. Für die praktische Verwendbarkeit fällt vor allem ins Gewicht der Umstand, daß das Präparat relativ ungiftig ist und die Haut wenig reizt, dabei aber starke bakterizide Eigenschaften hat. Nachdem *Laubenheimer* bei seinen Versuchen fand, daß mehrere Chlor-Nylenole eine sehr hohe Desinfektionskraft haben, gelang es *Schottelius*, hochwirksame und dabei wasserlösliche Desinfektionsmittel durch Mischung von Chlorkresol mit Chlorxylenol herzustellen. Diese Mischungen zeigten, bezogen auf die Wirkung der Komponenten, eine potenzierte Desinfektionswirkung. Durch Lösung des Chlorxylenols in Seifen und Mischung derselben mit den komplexen Alkaliverbindungen von Chlorkresol konnte *Schottelius* ein geruchloses Desinfektionsmittel von hoher Wirksamkeit mit ähnlichen Vorzügen gewinnen, wie sie das *Lysol* besitzt, und einer viel

geringeren Giftigkeit, als sie irgend einem bisher bekannten Phenol-, Kresol- oder Chlorkresol- bzw. Xylenol-Präparat innewohnt. Das von *Schottelius* als Sagrotan bezeichnete Mittel ist im Handel erhältlich und dürfte eine große Bedeutung für die Praxis gewinnen.

Zur Desinfektion von Gegenständen aus Metall, Glas, Porzellan usw. hat sich **kochende Sodalösung** besonders bewährt. Instrumente lassen sich durch Auskochen in ihr rascher und besser sterilisieren, als durch Auskochen in Wasser allein; die Gegenwart von Soda verhindert zudem die Bildung von Rost auf den Instrumenten. Wie Soda wirkt Pottasche (Kaliumkarbonat). Der Gehalt an kohlensauen Alkalien unterstützt die desinfizierende Wirkung der Seifen, die zum Reinigen der Wäsche benutzt werden (Kaliseifen). 50° C warme Seifenlösungen töten in kurzer Zeit Choleravibrien, Typhus-, Diphtheriebazillen und Eitererreger ab. Da stark schmutzige Wäsche nicht mit Dampf desinfiziert werden darf, sich dagegen durch Erhitzen mit Seife auf 90° C leicht desinfizieren läßt, so ist hier die Seife ein wertvolles Desinfektionsmittel.

Für die Desinfektion von Fäzes, Aborten, Dunggruben, Kanälen usw. ist der Ätzkalk sehr zu empfehlen. Vielfach wird auch der Chlorkalk mit Vorteil dazu benutzt.

Das zur Wundbehandlung als Antiseptikum viel benutzte **Jodoform** ist in vitro gegenüber den meisten Bakterien fast unwirksam, erst beim Kontakt mit den Körperzellen entfaltet es seine Wirksamkeit, und zwar infolge der durch die Gewebe verursachten Abspaltung von freiem Jod, das wie Brom und Chlor, wenn auch schwächer, keimtötend wirkt. Seit der Einführung der aseptischen Operationstechnik ist die Anwendung des Jodoforms sehr beschränkt worden, doch wird es bei infizierten Wunden als Streupulver noch viel angewandt. Das Jodoform wird leicht von Wunden resorbiert und wirkt in größeren Mengen toxisch.

Viele Substanzen werden als Desinfektionsmittel wegen ihrer Oxydationswirkungen benutzt, so das Kaliumchlorat, das Kaliumpermanganat und das Wasserstoffsuperoxyd. Aus diesen Mitteln wird der Sauerstoff leicht abgespalten und entfaltet in statu nascendi desinfizierende Wirkungen. Am schwächsten desinfiziert chlorsaures Kalium, erheblich stärker Kaliumpermanganat (in 0.1proz. Lösung). Die beiden letztgenannten Substanzen sind als antiseptisch wirkende Gurgelwässer und Wundspülflüssigkeiten brauchbar. Für diese letzten Zwecke wird auch die Borsäure viel benutzt. Sie ist ein sehr schwaches Desinfiziens, das in 3—4proz. Lösung erst nach längerer Zeit Bakterien abtötet. Da sie aber in 1—2proz. Lösungen die Gewebe sehr wenig schädigt und zugleich entwicklungshemmend wirkt, so kann sie für die genannten Zwecke benutzt werden.

Das gebräuchlichste gasförmige Desinfektionsmittel ist der von *Trillat* 1888 in die Desinfektionspraxis eingeführte **Formaldehyd**, der als etwa 40proz. Lösung (Formalin, Formol) in den Handel kommt. Durch Erhitzen des Formalins wird der Formaldehyd aus seiner Lösung ausgetrieben und in den zu desinfizierenden Raum gebracht. Es sind verschiedene Apparate konstruiert worden, die zur Erzeugung gasförmigen Formaldehyds aus dem Formalin dienen. Die Wirkung dieses Gases ist eine sichere nur bei Gegenwart von Feuchtigkeit. Bei der praktischen Wohnungsdesinfektion, wie sie namentlich seit den grundlegenden Arbeiten von *Flügge* sich überall zur Bekämpfung der Infek-

tionskrankheiten Eingang verschafft hat, wird deshalb neben der Erzeugung von Formaldehyd auch Wasserdampf in die Räume eingeleitet. Besonders zu erwähnen ist, daß das Formaldehydgas nur die oberflächlich gelegenen Keime abtötet, aber keine nennenswerten Tiefenwirkungen aufweist. Auf Einzelheiten der Wohnungsdesinfektion wollen wir später noch kurz eingehen (S. 68).

Alle Desinfektionsmittel sind auch für die Zellen des tierischen und menschlichen Organismus mehr oder weniger starke Gifte. Darin ist der Grund für die Schwierigkeiten zu suchen, die sich einer Desinfektion der Gewebe auf chemischem Wege entgegenstellen. Alle Versuche, in den Körper eingedrungene Infektionsstoffe durch Desinfektionsmittel abzutöten, sind, soweit es sich um eine Wirksamkeit gegenüber Bakterien handelt, bisher erfolglos gewesen bis auf zwei im folgenden zu erwähnende Mittel, die sich bei der Vernichtung der Bakterien im lebenden Körper bewährt haben. Denn geringe Konzentrationen zerstören die meisten Infektionserreger nicht, starke aber schädigen den infizierten Körper oft tödlich. Erschwerend für die antibakterielle Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln innerhalb der Gewebe ist besonders der Umstand, daß die in Betracht kommenden Substanzen fast stets chemische Bindungen mit den Eiweißstoffen des Körpers eingehen bzw. von den Zellen adsorbiert und absorbiert und so unwirksam werden.

*Vernichtung
von Krank-
heitserregern
im lebenden
Organismus.*

Zu den Stoffen, die eine „innere Desinfektion“ ermöglichen, gehören die bakteriziden Sera. Sie führen durch Vermittlung des lebenden Körpers eine Abtötung der Bakterien herbei, ohne die Gewebszellen zu schädigen, und sind gerade deshalb den chemisch wirkenden Mitteln in vielen Beziehungen überlegen. Die wirksamen Stoffe der Sera haben ausschließlich Affinität zu den zugehörigen Mikroben, nicht aber zu den Körperzellen. Es muß als eines der medizinisch wichtigsten Probleme der Chemie bezeichnet werden, zur Auffindung von Mitteln zu gelangen, die für den Körper des Tieres und des Menschen ungiftig oder wenig giftig sind, auf Bakterien aber auch in Gegenwart von Eiweiß in geringsten Mengen abtötend wirken, sodaß sie auch in den Körperflüssigkeiten die Krankheitserreger direkt vernichten. Daß die Möglichkeit, solche Präparate zu finden, besteht, zeigen die mit den „spezifischen Mitteln“ bei Protozoeninfektionen erzielten Erfolge. Die spezifische Wirksamkeit derartiger Substanzen äußert sich darin, daß sie zu bestimmten Mikroorganismen eine größere Affinität haben, als zu den Geweben des infizierten Körpers. *Gottlieb* und *Meyer* haben für diese Mittel das Wort „ätiotrop“ vorgeschlagen, während *Ehrlich* die mit besonderer Affinität zu den Parasiten ausgestatteten Mittel als „parasitotrop“ bezeichnet. Alle chemischen Mittel, die als Heilmittel einer Infektion in Frage kommen sollen, haben aber auch Affinität zu den Organen des infizierten Organismus, d. h. sie sind „organotrop“. Ein Beispiel für solche spezifische Wirkungen der Chemikalien auf die Infektionserreger im infizierten Organismus ist das Chinin bei Malaria. Auch die Beeinflussung der Syphilis durch Quecksilberverbindungen kann hierher gerechnet werden, obgleich der exakte Nachweis der direkten Wirkung des Quecksilbers auf die *Spirochaeta pallida* bisher noch aussteht. Ferner gehörten zu den „spezifisch ätiotropen“ Mitteln wahrscheinlich die Salizylsäure und ihre Verbindungen, die auf den noch unbekannten Erreger des Gelenkrheumatismus spezifisch therapeutisch wirken. Sehr wichtige Ergebnisse sind nach dieser Richtung bezüglich der Protozoen

erzielt worden. Es ist gelungen, die Trypanosomen der experimentellen Tsetsekrankheit durch Farbstoffe [Trypanrot (*Ehrlich*), Brillantgrün (*Wendelstadt*)] sowie Arsenpräparate (*Laveran*, *Löffler*) innerhalb des Tierkörpers, in Blut, in Gewebsflüssigkeit und Organen völlig abzutöten und so das Tier zu heilen. Die Trypanosomen der Schlafkrankheit lassen sich durch Atoxyl (*Koch*, *Ayres Kopke*) im lebenden Körper vernichten. *Ehrlich* hat eine große Reihe von Arsenverbindungen, die synthetisch aus dem Radikal der organisch gebundenen Arsensäure hergestellt waren, auf ihre spezifische Wirkung bei Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen geprüft und konnte weiter feststellen, daß nur die den dreiwertigen Arsenrest enthaltenden Verbindungen direkt auf die Trypanosomen wirken, während die fünfwertigen organischen Arsenverbindungen erst nach Umwandlung seitens des Tierkörpers in dreiwertige wirken. Nach *Ehrlichs* Untersuchungen ist eine solche dreiwertige Arsenverbindung, das Arsenophenylglyzin, das zugleich durch eingeführte Seitengruppen entgiftet ist, ein sehr stark spezifisch ätiotropes und zugleich relativ ungiftiges Mittel. Später hat uns *Ehrlich* in dem Arsenobenzol ein Heilmittel für Spirochäteninfektionen an die Hand gegeben. Es ist hochgradig parasitotrop und nur wenig organotrop, daher ungiftig für den infizierten Körper und doch ein starkes Gift für die Spirochäten. Die innere Desinfektion des Körpers durch Chemikalien wird also im Laufe der Zeit noch weitere Erfolge zu verzeichnen haben und verdient die volle Aufmerksamkeit aller biologisch denkenden und forschenden Ärzte.

Neuerdings sind auch einige Bakterien *in vivo* abtötende Mittel gefunden worden. *Morgenroth* gelang die wichtige Feststellung, daß sich Pneumokokkensepsis bei Mäusen durch Injektion von Äthyleuprein zur Heilung bringen läßt. Wenn auch diese Heilwirkung nur mit Dosen, die nahe an die tödliche grenzen, erreicht werden kann, so ist die grundlegende Bedeutung dieser Tatsache doch nicht zu verkennen. Wie *Roos*, *Wright*, *Neufeld* und *Schiemann* nachwiesen, ist die Wirkung des Äthyleupreins eine direkte. Das Mittel ist parasitotrop, im Sinne *Ehrlichs* ein „inneres Antiseptikum“ wie das Salvarsan, das nach den Versuchen von *Roos* außer auf Spirochäten auch auf Milzbrandbazillen *in vitro* und *in vivo* abtötend wirkt. Das Suchen nach Bakterien-Desinfizientien *in vivo* hat also jetzt experimentelle Grundlagen erhalten, auf denen die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen weiter aufgebaut werden kann.

Daß es gelingen dürfte, auf dem Wege des Experimentes hier weiter und vielleicht zu spezifisch auf Bakterien *in vivo* wirkenden Desinfizientien zu kommen, die bei geringer Organotropie als chemotherapeutische Mittel zu bezeichnen wären, dafür bieten die von *Ehrlich* und *Bechhold* als „halbspezifisch“ *in vitro* wirkenden und wirksam nachgewiesenen Desinfizientien einen Anhaltspunkt. *Bechhold* fand, daß z. B. die Halogenderivate der Naphtholreihe auf Kokken in ungleich höherem Maße wirken als auf die Bakterien der Coligruppe. Da es sich aber von vornherein um Stoffe handelt, die nicht etwa elektiv auf eine Bakterienart, sondern auf alle Bakterienarten *in vitro* desinfizierend wirken, ist der von *Ehrlich* und *Bechhold* gebrauchte Ausdruck „halbspezifisch“ durchaus zutreffend. Die Zahl der *in vitro* elektiv im Sinne der nach *Bechhold* halbspezifisch wirkenden Stoffe ist, wie Unter-

suchungen von *Ritz* und *Schlossberger* mit Farbstoffen (Trypaflavin, Trypanrot, Trypanblau) gezeigt haben, offenbar ziemlich groß.

Einen besonderen Teil der „inneren Desinfektion“ stellt die Abtötung der in Wunden und die diese Wunden umgebenden Gewebe eingedrungenen Wundinfektionserreger dar, so lange es sich um lokale Krankheitsprozesse handelt. Dies Problem ist besonders von *Browning* und seinen Mitarbeitern mittelst Anwendung von Akridinfarbstoffen studiert worden. *Browning* verlangt von einem Wunddesinfiziens, das brauchbar ist und Aussicht auf die lokale Desinfektion infizierter Gewebe bieten kann, daß es auch bei Gegenwart von Serum und Blut stark wirksam ist, zweitens die Phagozytose nicht lähmt, drittens die Gewebe möglichst wenig reizt oder schädigt und viertens möglichst geringe allgemeine Toxizität besitzt. Dementsprechend kann die Vorprüfung der für lokale Gewebsdesinfektion anzuwendenden Mittel durch Ermittlung der Abtötungskraft in vitro bei Gegenwart von Serum in bezug auf Beeinflussung der Phagozytose und ferner durch Feststellung der Toxizität bei geeigneten Versuchstieren erfolgen. In ähnlicher Weise ist *Morgenroth* bei der Auswahl seiner für die lokale Gewebsdesinfektion vorgeschlagenen China-Alkaloide vorgegangen.

Physikalisch
wirksame
Desinfek-
tionsmittel.

Von den physikalisch wirksamen Faktoren (Licht, Elektrizität, Wärme) kommt der Wärme die größte Bedeutung zu. Das Licht, namentlich das direkte Sonnenlicht, hat zwar auch stark keimtötende Eigenschaften, aber seine Anwendung in der Praxis ist, wie *v. Esmarch* durch seine Untersuchungen gezeigt hat, doch sehr beschränkt, weil die Wirkung keine in die Tiefe gehende und zuverlässige ist. Für manche sonst schwer desinfizierbare Gegenstände, z. B. Pelzwerk, wertvolle Stoffe usw., kann die Verwendung des Sonnenlichtes, das längere Zeit einwirken muß, in Frage kommen.

Die Wirkung des Lichtes ist zum Teil eine indirekte, bedingt durch photochemische Veränderungen, welche das Licht in den die Bakterien umgebenden Medien auslöst. So können durch das Licht aus organischen Substanzen bei O-Gegenwart H_2O_2 und organische Peroxyde entstehen. Aber wir müssen auch eine direkte Wirkung des Lichtes auf das Bakterienprotoplasma annehmen. Am stärksten von allen im Sonnenlicht enthaltenen Strahlen wirken die ultravioletten. Ultraviolette Strahlen sind auch in vielen künstlichen Lichtquellen vorhanden, so im Lichtfunken hochgespannter Induktionsströme (Bogenlampen) und namentlich demjenigen der Quecksilberdampf Lampe. Die Quecksilberdampfquarzlampe wird neuerdings zur Sterilisation von Trinkwasser mit Erfolg benutzt. Das Wasser umfließt in geeigneten Apparaten die Lampe, die aus Quarzglas hergestellt sein muß, weil gewöhnliches Glas die ultravioletten Strahlen größtenteils nicht durchläßt. In wenigen Sekunden werden alle pathogenen Keime, wie *Nogier*, *Dörr* und *Moldovan*, *Stiner*, *Oker-Blom*, *Abelin* u. a. zeigen konnten, in Wasser, das den Apparat von *Nogier-Triquet* durchfließt, abgetötet.

Von anderen Strahlenarten sind hier die Radiumstrahlen zu nennen wegen ihrer entwicklungshemmenden und bakteriziden Wirkung, die indessen nicht sehr in die Tiefe geht. Die Röntgenstrahlen haben dagegen eine geringe bakterizide Wirkung.

Bei der Verwendung von hohen Temperaturen zur Zerstörung von Bakterien kommt es nicht allein auf die erzielten Temperaturgrade an, sondern auch auf das Medium, in dem sich die zu desinfizierenden Gegenstände befinden. Die fundamentalen Versuche von *Koch* und *Wolffhügel* haben gezeigt, daß trockene Luft erst bei hohen Temperaturen ein zuverlässiges Desinfektionsmittel ist. Die Verwendung heißer Luft kommt praktisch vor allem in Frage bei der Sterilisierung von

Glassachen und gewissen Metallgegenständen. Diese Gegenstände werden in einem sogenannten Trockensterilisationsschrank gestellt; durch starke Gasflammen wird die Luft in dem Schranke auf 150° C gebracht. Die Einwirkungsdauer hat mindestens 1 Stunde zu betragen.

Heiße Luft von 78—80° C bei einer relativen Feuchtigkeit von 25—30% wurde von *Gärtner* sowie *Mosebach* und *Findel* zur Desinfektion von Büchern, Uniformen, Ledersachen, Pelzen usw. empfohlen. Nach 24—48stündiger Desinfektionsdauer erwiesen sich selbst Tuberkelbazillen in dickeren Sputumschichten als abgetötet. Die für dieses Verfahren nötigen Apparate sind leicht herstellbar und billig. Wenn nur kurze Zeit für die Desinfektion zur Verfügung steht, kommt heiße Luft als Desinfektionsmittel nicht in Betracht. Die im Kriege bei der Abtötung der Läuse und Läuseisse bewährten Heißluftapparate gewährleisteten nicht gleichzeitig auch die Vernichtung bakterieller Krankheitserreger. Wenn auch *Rautmann* zeigte, daß eine schnelle Umwälzung der heißen Luft in den Kammern — am besten durchgebildet in dem *Vondranschen* Apparat — die Erfolge wesentlich verbessert, so werden doch nach *Baerthlein* Typhusbazillen und Staphylokokken bei 2stündiger Einwirkung von trockener Heißluft von 95—100° nicht mit Sicherheit abgetötet. Es müssen hier entweder viel längere Zeiten oder aber höhere Temperaturen, 110°, 120° usw., gewählt werden; letztere aber schädigen zweifellos, namentlich bei wiederholter Anwendung, das Desinfektionsgut.

Niedrige Temperaturen, selbst bis zu — 190° C, wie sie in flüssiger Luft vorhanden sind, und Drucksteigerungen bis zu 1000 und mehr Atmosphären, sind ohne jede Wirkung auf Mikroben, die lange Zeit sich unter solchen Umständen entwicklungsfähig halten.

Dampf-
desinfektion.

Weit wirksamer keimtötend als Luft ist Wasser, wenn es auf hohe Temperaturen gebracht ist. Die Anwendung des kochenden Wassers ist allerdings ziemlich beschränkt, weil die meisten Gegenstände durch das Auskochen in Wasser zu sehr leiden. Als das souveräne Desinfektionsmittel physikalischer Natur hat sich der gesättigte, nicht überhitzte Wasserdampf erwiesen. Für die sichere Sterilisierung aller Nährböden und der meisten Gegenstände für das bakteriologische Arbeiten hat sich der *Kochsche* Dampfkochtopf bewährt, der auch die Anregung zur Konstruktion der größeren Desinfektionsapparate gegeben hat, die mit strömendem Wasserdampf arbeiten. Diese Apparate werden von vielen Firmen heutzutage in großer Vollendung konstruiert und sind mit allen technischen Einrichtungen versehen, um eine sichere Sterilisierung bei möglichst geringer Schädigung der zu desinfizierenden Gegenstände zu gewährleisten. Bei der Konstruktion der Apparate kommt es vor allen Dingen darauf an, daß der Dampf nicht überhitzt wird. Es entwickelt sich in schlecht konstruierten Apparaten, namentlich in solchen, bei denen der Dampf unten eintritt, eine Überhitzung des Dampfes oft dadurch, daß letzterer über Rippenkörper streicht, die wesentlich höhere Temperaturen aufweisen, als der Dampf selbst. Überhitzter Dampf steht in seiner Desinfektionswirkung dem strömenden Dampf von 100° bei weitem nach und leistet nicht wesentlich mehr als erhitzte Luft. Ferner müssen die Apparate so konstruiert sein, daß der entwickelte Dampf die Luft aus den Apparaten und Objekten vollständig zu entfernen vermag, denn Luft ist ein schlechter Wärmeleiter und nimmt nur wenig Dampf und Feuchtigkeit auf. Am besten gelingt dies bei großen Apparaten durch die Einführung des Dampfes von oben her und durch die Abführung der Luft am tiefsten Teile des Desinfektionsraumes. Dann soll der Apparat so beschaffen sein, daß sich der Dampf in ihm gleichmäßig verteilt und keine toten Winkel entstehen, sondern sich in allen seinen Teilen eine Temperatur von 100° befindet; ferner darf sich während oder nach Aufhören des Desinfektionsprozesses kein Kondenswasser bilden, was man durch Vorwärmung der Objekte unter Ventilation des Dampftraumes und durch ihre Nachtrocknung nach beendeter Desinfektion sicher erreichen kann. Die Gegenstände dürfen, wenn sie aus dem Apparat herauskommen, nach kurzer Durchlüftung kaum noch feucht sein.

An Stelle des freiströmenden Dampfes von 100° C wird vielfach der gespannte gesättigte Dampf angewandt. Die mit gespanntem Dampf arbeitenden Apparate, auch Autoklaven genannt, müssen mit Sicherheitsvorrichtungen versehen sein, damit Explosionsgefahr ausgeschlossen ist. Es muß hier namentlich dafür gesorgt werden, daß sämtliche Luft aus dem Apparat entfernt wird, ehe der eingeleitete Dampf unter Druck gesetzt wird. Der Vorteil des gespannten Dampfes besteht darin, daß die Desinfektionszeit abgekürzt werden kann, weil infolge der erzielten höheren

Temperaturen die Wirkung des gespannten Dampfes eine energischere ist als diejenige des strömenden Dampfes. Jeder Dampfdesinfektionsapparat, der mit gespanntem Dampf arbeitet, soll außer mit einem Thermometer auch mit einem Manometer versehen sein, damit kontrolliert werden kann, ob Dampfdruck und Dampftemperatur auch immer die durch das *Regnault'sche* Gesetz bestimmten Gegenseitigkeitswerte aufweisen.

Kleider, Betten, Wäsche und die meisten Gebrauchsgegenstände des gewöhnlichen Lebens erleiden durch die Dampfdesinfektion keinen Schaden, Leder und Gummi dagegen können in strömendem oder gespanntem Dampf nicht desinfiziert werden, weil sie durch ihn in eine unbrauchbare Masse verwandelt werden. Auch mit Blut und Eiter oder durch Medikamente stark verschmutzte Wäsche darf nicht im Dampf desinfiziert werden, weil sich sonst Flecke „einbrennen“.

Neuere Untersuchungen von *v. Esmarch*, *Kokubo*, *Mayer*, *Herzog*, *Kister* und *Trautmann*, sowie die eingehenden theoretischen Forschungen *Rubners* haben gezeigt, daß man die ungenügende Desinfektionskraft gesättigter Wasserdämpfe von 55—65°C, wie sie in partieller Luftleere erhalten werden, durch Beimischung flüchtiger Desinfektionsmittel, insbesondere von Formaldehyd, wesentlich erhöhen kann. Apparate, die nach diesem Prinzip arbeiten, sind bereits in großer Anzahl im Betrieb und haben sich durchaus bewährt. Der nach *Rubners* Angaben konstruierte Apparat besteht aus der Desinfektionskammer, dem mit ihr in Verbindung stehenden Formaldehydentwickler, einer Luftpumpe und dem Dampfkessel. Mittelst der Luftpumpe wird die beladene Kammer bis auf ein Vakuum von 600 mm entleert und dann durch Einleiten von Dampf in die Heizspirale des Entwicklers in diesem eine 8proz. Formaldehydlösung zum Verdampfen gebracht. Der Dampf strömt, mit Formaldehyd beladen, unter dauerndem Arbeiten der Luftpumpe in die Kammer von oben her ein und drängt die Luft nach unten hin fort. Vakuum und Temperatur werden während der 1stündigen Desinfektionsdauer stets auf gleicher Höhe (600 mm und 60°) gehalten. Durch eine besondere Vorrichtung wird das Formaldehyd in einem Kühlgefäß wieder aufgefangen und kann somit stets wieder verwendet werden. Nach Ausschalten der Formaldehydapparatur können diese Apparate ohne weiteres auch als gewöhnliche Dampfdesinfektoren für strömenden oder gespannten Dampf benutzt werden. Der Hauptvorteil dieser Methode besteht darin, daß durch sie auch empfindliche Objekte, wie Pelz- und Ledersachen, Uniformen usw. nicht geschädigt werden. Nach den Untersuchungen von *Silberschmidt* und *v. Gonzenbach* lassen sich auch ohne Erzeugung eines Vakuums in einfachen abgedichteten Desinfektionskästen durch eingeleitete Wasser- und Formaldehyddämpfe bei Temperaturen von 60—70°C gute Desinfektionswirkungen erzielen, wenn für Zirkulation der Dämpfe gesorgt wird.

Wenn man zu Desinfektionszwecken Temperaturen unter 100°C verwenden will, so genügt eine einmalige Erhitzung im allgemeinen nicht. Die Verwendung niedrigerer Temperaturen kommt in Frage, wo es sich darum handelt, Nahrungsmittel und andere Gegenstände, die bei höheren Temperaturen zersetzt werden, einigermaßen sicher zu sterilisieren. Man bezeichnet diese Sterilisation als „fraktionierte“, weil sie mit Unterbrechungen zu erfolgen hat. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen z. B. werden die Gegenstände je 1 Stunde lang einer Temperatur von 50—70°C ausgesetzt. Hierin ist das Prinzip der sogenannten „Pasteurisierung“ gegeben. Sporen lassen sich durch die Pasteurisierung nicht abtöten, wohl aber die vegetativen Formen der meisten Bakterien. Trotzdem gelingt es auf diese Weise, auch sporenhaltiges Material keimfrei zu machen, weil die Sporen in der zwischen zwei Desinfektionsperioden liegenden Zeit auszukeimen pflegen.

Die Prüfung der Desinfektionserfolge ist verhältnismäßig einfach, bedarf aber, wenn einwandfreie und vergleichbare Ergebnisse gewährleistet werden sollen, einer einheitlich geregelten Methodik. Die hier zu beachtenden Gesichtspunkte sind in präziser Form durch *v. Esmarch* und *Proskauer* festgelegt worden.

Bei der Prüfung von Desinfektionsapparaten werden im allgemeinen Testobjekte mit Bakteriosporen, und zwar meist Milzbrandsporen, von be-

Fraktionierte
Sterilisation.

Desinfektions-
prüfung.

kannter Widerstandsfähigkeit benutzt. An Seidenfäden angetrocknet, werden sie teils frei, teils in Gegenständen eingewickelt der Einwirkung des strömenden oder gespannten Dampfes ausgesetzt. Nach Schluß der Desinfektion werden sie dann auf ihre Entwicklungsfähigkeit dadurch geprüft, daß die Seidenfäden in Bouillonröhrchen gebracht werden. Bei Verwendung von Milzbrandsporen legt man zugleich Proben der Seidenfäden auf schräg erstarrten Agar, da sich gezeigt hat, daß die Sporen auf Agar besser auswachsen als in Bouillon und oft auf ersterem Wachstum erfolgt, wenn es in letzterer ausbleibt. Nach 8—10tägiger Bebrütung müssen da, wo eine Abtötung erzielt ist, die Röhrchen steril geblieben sein. Wenn es sich darum handelt, die Wirksamkeit von chemischen Desinfektionsmitteln zu prüfen, kann man entweder zu gleich starken Bakterienaufschwemmungen, die vorher zwecks Zurückhaltung von Klümpchen durch sterile dünne Papierfilter geschickt wurden, das Desinfektionsmittel in verschiedener Konzentration hinzufügen oder aber Bakterien, z. B. Staphylokokken und Milzbrandsporen, an Seidenfäden, Granaten, Glassplittern und anderen Gegenständen antrocknen und diese in die verschiedenen Lösungen der Desinfektionsmittel einbringen. Nach bestimmten Zeiträumen werden dann Proben entnommen und teils in flüssigen Nährmedien, teils mittelst des Plattenverfahrens untersucht. Um eine entwicklungshemmende Wirkung auszu-schalten, ist es notwendig, das den Objekten noch anhaftende Desinfektionsmittel chemisch zu neutralisieren, bevor diese in die Nährmedien gebracht werden. Waschungen mit sterilem Wasser werden hierzu nicht immer genügen; bei Versuchen mit Phenolen sind die Objekte z. B. zunächst in stark verdünnter Natron- oder Kalilauge, bei Versuchen mit Formaldehydlösungen in verdünntem Ammoniak, bei Sublimatanwendung in Lösungen von Schwefelammonium und danach erst in sterilem Wasser gründlich abzuspülen.

Praxis der Desinfektion.

*Wohnungs-
desinfektion.*

Bezüglich der **Wohnungsdesinfektion** bestehen noch mannigfache Meinungs-differenzen bei den Hygienikern. Wir haben in der Wohnung von Infektionskranken zu unterscheiden zwischen der sogenannten „laufenden Desinfektion“ und der „Schlußdesinfektion“.

Daß man auf die Desinfektion während der Dauer der Krankheit den größten Wert legen muß, darauf hat namentlich *Robert Koch* hingewiesen. Durch die singemäße Ausführung der Desinfektion aller Sekrete und Exkrete des Kranken wird eine Verseuchung der Wohnung verhütet. Wenn eine Desinfektion aller infektiösen Stoffe, die ein Kranker liefert, frühzeitig angeordnet und hierbei auf Grund der epidemiologischen Erfahrungen von den Ärzten nicht schematisierend, sondern individualisierend vorgegangen wird, kann bei peinlichster Befolgung der Vorschriften eine Infektion des Zimmers wenn auch nicht verhütet, so doch sehr beschränkt werden. Die Desinfektion während der Dauer der Krankheit schließt ferner in sich, daß alles, was die Wohnung infizieren kann, nicht aus dem Krankenzimmer herauskommt, ohne desinfiziert zu sein; vor allem Eß- und Trinkgeschirre und Gefäße, infizierte Leib- und Bettwäsche und Verbandstoffe müssen im Krankenzimmer selbst durch geeignete Maßnahmen desinfiziert werden. Auch das Pflegepersonal muß den Körper, namentlich die Hände, und seine besonders für diese Zwecke geeignete Kleidung nach näherer Anweisung des Arztes regelmäßig desinfizieren.

Die **Schlußdesinfektion** dagegen bezweckt die Vernichtung aller derjenigen Infektionsstoffe, die dieser fortlaufenden Desinfektion entgangen sind. Es handelt sich hier hauptsächlich um die beim Sprechen, Niesen oder Husten in Form von Tröpfchen entstehenden und später im Staube abgelagerten infektiösen Sekretteilchen. Sie hat sich nach den Bestimmungen des preußischen Seuchengesetzes auf alle von dem Kranken benutzten Räume und Gegenstände zu erstrecken, bei denen an-

zunehmen ist, daß sie mit dem Krankheitserreger behaftet sind. Es ist ein großes Verdienst *Flügges*, die ganze Frage der Wohnungsdesinfektion experimentell geklärt und in streng wissenschaftliche Bahnen gelenkt zu haben. Wir wissen jetzt, daß sich mit einem einzigen Verfahren oder einem Desinfektionsmittel allein eine infizierte Wohnung und die in ihr enthaltenen Gegenstände, Möbel, Vorhänge etc. nicht von den Krankheitserregern befreien lassen. Neben den flüssigen chemischen Desinfektionsmitteln und den mechanischen Faktoren der Reinigung müssen vielmehr auch gasförmige Desinfektionsmittel herangezogen werden. Von den letzteren kann auf Grund der experimentellen Prüfungen heutzutage wohl nur noch der Formaldehyd in Frage kommen. Zwar besitzt auch das Schwefeldioxyd in den hohen Konzentrationen, wie sie mit Hilfe des Claytonapparates erzielt werden, neben seinen insektenfeindlichen Eigenschaften sichere Desinfektionswirkungen, aber für die Wohnungsdesinfektion ist es nicht brauchbar, weil es die Möbel und sonstigen Einrichtungsgegenstände schädigt. Wir kennen bis jetzt kein anderes Mittel, das auf die Gebrauchsgegenstände der Wohnung, Möbel, Stoffe, Tapeten etc., so wenig schädigend einwirkt und eine gleich große Desinfektionswirkung besitzt wie der **Formaldehyd**. Eine Vorbedingung für die Wirkung des Formaldehydgases ist, wie *Flügge* und *Rubner* nachgewiesen haben, die Gegenwart von viel Wasserdampf im Raum; die Luft muß vollständig oder annähernd gesättigt sein mit Wasserdämpfen, die sich später niederschlagen und dabei mehr oder weniger große Mengen von Formaldehyd aufnehmen. Zur Verdampfung des Formalins dienen Apparate, deren Aufgabe es ist, nicht nur genügende Mengen gasförmigen Formaldehyds, sondern auch Wasserdampf zu liefern. Eine große Anzahl solcher Apparate ist empfohlen worden; in Deutschland sind vorwiegend diejenigen von *Flügge*, *Lingner*, *Schneider*, *Czaplewski*, *Scheröing*, *Proskauer* und *Elsner* in Gebrauch. So sehr man sich über die weite Verbreitung der Formaldehyddesinfektion freuen kann, so darf man sich doch nicht darüber täuschen, daß die Gewinnung gasförmigen Formaldehyds durch Verdampfung mittelst dieser Apparate keineswegs ein Idealverfahren darstellt, denn die Apparate erfordern nicht unerhebliche Anschaffungs- und Reparaturkosten. Dazu kommt, daß die Vergasung des Formalins und die Erzeugung der Wasserdämpfe mit Hilfe einer Spirituslampe geschieht, die während der Dauer ihres Brennens sich selbst überlassen werden muß. Es resultiert hieraus eine Feuergefährlichkeit für die in dem zu desinfizierenden Zimmer befindlichen leicht brennbaren Gegenstände. Zur Desinfektion großer Räume, z. B. von Hallen, Krankensälen, Bahnhofswartesälen usw., ist außerdem eine größere Anzahl von Apparaten notwendig, deren Beschaffung sehr oft Schwierigkeiten bereitet. Es liegt somit im Interesse einer zielbewußten Bekämpfung der Infektionskrankheiten, zu deren Durchführung auch die Wohnungsdesinfektion gehört, daß die Formaldehydverfahren möglichst vereinfacht werden.

Diesem Streben nach Vereinfachung sind die Verfahren der sogenannten apparatlosen Formaldehyddesinfektion entsprungen, die auf dem Prinzip der Entwicklung des Formaldehyds in statu nascendi durch chemische Umsetzung beruhen.

Bei dem zuerst von *Eichengrün* angegebenen Autanverfahren wirkt bei Gegenwart von Wasser Baryumsuperoxyd auf Paraform ein und bringt durch die bei der Reaktion erzeugte Wärme Formaldehyd- und Wasserdämpfe zur Entwicklung. Die Komponenten werden aus den abgeteilten Packungen, die nach der Größe des zu desinfizierenden Raumes verschieden sind, in große hölzerne Büten oder dergleichen entleert, gut durchgemischt und mit der genau vorgeschriebenen Wassermenge übergossen. Auf genaue Abmessung des Wassers kommt viel an, denn von der Wassermenge ist die Wärmeentwicklung und damit die Intensität der Wasserverdampfung und der Formaldehydentwicklung abhängig. *Evans* und *Russel* brachten Kaliumpermanganat mit Formalin und Wasser zusammen und erreichten auch auf diese Weise eine lebhaftete Formaldehydentwicklung. Dieses Permanganatverfahren wurde später von *Dörr* und *Raubitschek* modifiziert, die auf 100 cbm Raum 2 kg reines Kaliumpermanganat, 2 l Formalin und 2 kg Wasser verwendeten. *Lösener* empfahl eine Erhöhung der Mengen auf je 3,3 kg. Um die Verwendung des flüssigen Formalins zu vermeiden, wurden später verschiedene Verfahren angegeben, bei denen der Formaldehyd in Form fester Seife angewandt wird; es sind dies das Autoform- und Formanganverfahren. *Kalähne* und *Strunk* sowie *Lockemann* und *Croner* zeigten, daß auch mit dem gewöhnlichen Paraform des Handels, dem unter Umständen etwa 1% Soda zusetzen ist, Kaliumpermanganat und Wasser die gewünschte Reaktion geben (Paraform-Kaliumpermanganatverfahren). Für den Kubikmeter Raum sollen 10 g Paraform, 25 g Kaliumpermanganat und 30 g Wasser genommen

werden. Als Entwicklungsgefäße können hier kleinere Emaillewaschschüsseln, Kochtöpfe oder dgl. verwendet werden.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen, die über die Wirksamkeit dieser Desinfektionsmethoden ausgeführt sind, beweisen, daß ein ohne Zuhilfenahme teurer Apparate ausführbares wirksames Formaldehydentwicklungsverfahren ein wirkliches Bedürfnis ist. Sie haben auch gezeigt, daß bei genauer Einhaltung der Vorschriften besonders mit dem Kaliumpermanganat- und Paraform-Permanganatverfahren Erfolge erzielt werden, die den der früheren Methoden nicht nachstehen. Es ist zu hoffen, daß die Fortführung der Untersuchungen weitere Klarheit über die Eigenschaften der hier nötigen Reagentien und ihre Verwendungsart bringen und zur Aufstellung zuverlässiger Vorschriften führen wird.

Der Einführung der apparatlosen Verfahren sind allerdings die vorläufig noch sehr hohen Kosten hinderlich. Aber dem höheren Preis steht die große Einfachheit der Ausführung, der Mangel der Feuergefährlichkeit, der Wegfall der Anschaffungs-, Transport- und Reparaturkosten der Apparate und eine nicht unerhebliche Zeitersparnis gegenüber, weil ja die Überwachung der Formaldehydentwicklung durch die Desinfektoren wegfällt. Die sorgfältige Abdichtung des Raumes darf auch hier keineswegs unterlassen werden. Wenn man glaubt, von der Einführung der apparatlosen Formaldehyddesinfektion sich eine Popularisierung der Wohnungsdesinfektion versprechen zu dürfen, so ist unter keinen Umständen damit gesagt, daß die Desinfektion den geschulten Desinfektoren und denjenigen, die sie amtlich zu überwachen haben, entzogen werden soll. Davon kann schon deshalb keine Rede sein, weil ja die Formaldehyddesinfektion nur ein Teil der allgemeinen Wohnungsdesinfektion ist. Diese kann erfolgreich nur durch geschulte Desinfektoren unter Aufsicht von besonderen Sachverständigen durchgeführt werden.

Von großer Wichtigkeit für die Zuverlässigkeit der zur Bekämpfung von Seuchen ausgeführten Desinfektionsmaßnahmen ist eine richtige **Kontrolle der Desinfektion**. Die fortlaufende Desinfektion am Krankenbett sowie die Wohnungsdesinfektion muß von dem behandelnden Arzte gewährleistet und von dem beamteten Arzte an der Hand der gesetzlichen Verordnungen überwacht werden. Die amtliche Kontrolle hat sich aber weiter auch auf das Desinfektionspersonal zu erstrecken, dessen Schulung zu überwachen und dessen Befähigung durch staatliche Prüfungen festzustellen ist. Der behördlichen Prüfung unterliegen auch die Desinfektionsapparate. Wie *F. Schmid* auf Grund der vom Schweizerischen Gesundheitsamte gemachten Erfahrungen hervorgehoben hat, sollten nur staatlich anerkannte Systeme von Desinfektionsapparaten zur Verwendung gelangen. Aber nicht nur die Systeme der Desinfektionsapparate bedürfen wie die Desinfektionsverfahren und chemischen Desinfektionsmittel der staatlichen Prüfung. Jeder einzelne Apparat muß vor der Übernahme in den Betrieb von Fachmännern auf seine Konstruktion und Leistungsfähigkeit untersucht und von Zeit zu Zeit einer erneuten Probe auf zuverlässige Wirkung unterworfen werden. Neben der Funktionsprüfung mittelst Instrumenten (Thermometer und Manometer) ist stets die biologische Prüfung mittelst Sporenpräparaten heranzuziehen.

Händedesinfektion.

Für die **Händedesinfektion** sind zahlreiche Verfahren angegeben, von denen die *Fürbringersche* Methode (Anwendung von Seife, Alkohol und Sublimat) sowie die *Ahlfeldsche* Methode (Seife und Alkohol) am meisten angewendet werden. Aber auch Karbolsäure sowie Lysol und Sublimat allein werden von vielen Ärzten zur Reinigung und Desinfektion der Hände benutzt. *Mikulicz* und *Vollbrecht* empfahlen die Anwendung des Seifenspiritus.

Neuerdings hat ein von *Schumburg* angegebenes Verfahren zahlreiche Anhänger gefunden, das wegen seiner Einfachheit namentlich für die Zwecke des Krieges die größte Beachtung verdient. Es besteht in intensivem Abreiben der Haut mit konzentriertem Alkohol mittelst Wattebäuschen. *Schumburg* hatte zuerst eine Mischung von Alkohol und Äther (2:1) unter Zusatz von 0.5% Salpetersäure empfohlen, später 0.5% Salpetersäure oder 1% Formalin enthaltenden Alkohol. *v. Herff* schlug eine Mischung von Alkohol und Azeton zu gleichen Teilen vor. Eingehende Untersuchungen von *v. Herff*, *Heck*, *Kutscher*, *Otto* und zahlreichen anderen Autoren haben bewiesen, daß sich durch Alkoholbehandlung mit großer Regelmäßigkeit eine Verminderung der auf der Haut haftenden Keime um 99–100° erreichen läßt und dieses Verfahren den bisher üblichen völlig ebenbürtig ist. Die Zusätze haben für die Desinfektionswirkung eine nur geringe Bedeutung. Gewöhnlicher 90proz. Brennspritus leistet dieselben Dienste wie 96proz. Alkohol. Eine längerdauernde Waschung mit Wasser und Seife ist vor der Alkoholanwendung zu vermeiden, weil sie die

Haut unnütz aufweicht und das in ihr zurückbleibende Wasser die Alkoholwirkung beeinträchtigt. Kurzdauernde Waschung und gründliche Nageltoilette ist zur Entfernung des groben Schmutzes notwendig, nach ihr müssen aber die Hände mit sterilen Handtüchern trocken gerieben werden. Danach folgt die Alkoholdesinfektion mit mehrfach erneuerten Wattebäuschen 3—5 Minuten lang und unter Verwendung von etwa 100 ccm Alkohol. Die entkeimende und keimzurückhaltende Wirkung des Alkohols beruht der Hauptsache nach auf seiner mechanisch reinigenden sowie auf seiner schrumpfend-härtend-fixierenden Eigenschaft. Bei langdauernden Operationen ist die Alkoholabreibung zu wiederholen.

Das Problem einer absolut sicher wirksamen Desinfektion der Hände ist noch nicht völlig gelöst. Wir verfügen bisher noch über kein Verfahren, die Haut von Infektionsstoffen, die sich in der Tiefe der Epidermis, namentlich der Drüsen- und Haarbälge befinden, völlig zu befreien. Durch die bakteriologischen Untersuchungen sind jedoch zwei Tatsachen von grundlegender Bedeutung festgestellt worden: nämlich erstens, daß es nicht gelingt, eine Hand in toto völlig keimfrei zu machen und zweitens, daß durch Maßnahmen, welche die oberen Schichten der Epidermis auflockern, auch bei anscheinend keimfreien oder wenigstens keimarmen Händen eine gewaltige Ablösung der in den tiefen Schichten enthaltenen Hautkeime erfolgt. Die Zunahme der Keime, die auch bei dem sorgfältigsten Desinfizieren der Hände nach reichlicher Anwendung von Seife erfolgt, ist um so größer, je mehr die Hände mit Haaren bedeckt sind, je größer die Zahl der Drüsen an ihrer Oberfläche ist und je mehr rauhe oder gar rissige Stellen sich auf der Haut finden. Gerade die kleinen und kleinsten Schrunden sind der Sitz von zahllosen Mikroorganismen, darunter auch häufig von pathogenen Bakterien. *Schumburg* hat diese Tatsache durch sorgfältige, vielfach modifizierte Versuche bewiesen und von *v. Herff*, *Tomarkin* und *Heck* angestellte Versuche haben das gleiche dargetan. Die Hände werden in den tieferen Schichten der Haut, wie sich wiederum durch anhaltendes Seifen nachweisen läßt, um so keimärmer, je mehr sie gepflegt sind und je geringer die Zahl der rauhen und mit stärkeren Haaren besetzten Stellen ist. Die Chirurgen haben mit Recht die Forderung aufgestellt, daß es darauf ankommt:

1. die Hand vor der Infektion mit gefährlichen Infektionserregern möglichst zu schützen und
2. die Hand, wenn die Annahme einer Infektion besteht oder möglich ist, keimdicht vom Operationsfelde zu trennen.

Kocher ist demnach logischerweise zu der Forderung gelangt, daß man Operationshandschuhe dann tragen soll, wenn man infektiöse Kranke untersucht oder behandelt, und daß man die Handschuhe zur Vornahme von aseptischen Operationen ausziehen soll. Zweifellos bildet eine derartige Prophylaxe einer Infektion der Hände eine außerordentlich wertvolle Maßnahme in der Verhütung der Wundinfektion.

Um der zweiten Forderung zu genügen, wurden von *Mikulicz* und seiner Schule die über Gummihandschuhen zu tragenden dünnen Baumwollhandschuhe in die chirurgische Praxis eingeführt. Aber diese Handschuhe haben mancherlei Nachteile und werden, weil namentlich das Gefühl in der Hand so außerordentlich beschränkt wird, von manchen Autoren verworfen. Man hat versucht, sie zu ersetzen dadurch, daß die Hand mit einem undurchlässigen Überzug versehen wird, der ein Übertreten der Keime aus der Haut in die Flüssigkeiten des Operationsgebietes verhütet. Die Hand wird mit Lösungen bepinselt, die erstarren und so die Haut mit ihren Haaren und Drüsen hermetisch abschließen. Diese Anstriche der Hand können zugleich desinfizierende Zusätze enthalten. Eine Bedingung für ihre Anwendung ist, daß sie nicht reizend auf die Hand wirken, daß sie sich leicht entfernen lassen und daß sie sich in den Gewebsflüssigkeiten nicht lösen. Auch elastisch müssen sie sein. Ein sehr empfehlenswerter derartiger Handanstrich scheint das von *Klapp* und *Dönitz* empfohlene Chirostoter zu sein, eine wachsartige Masse, der flüssige Harze zugesetzt sind. Es liegt hier sicher ein Gebiet vor, auf dem die Technik berufen ist, noch weitere Fortschritte zu erzielen.

Für die Ausführung der Desinfektion bei Fällen von ansteckenden Krankheiten werden in den „Allgemeinen Ausführungsbestimmungen zu dem preußischen Gesetze, betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, vom 28. August 1905“ folgende Maßnahmen empfohlen.

1. Ausscheidungen des Kranken:

- a) Lungen- und Kehlkopfauswurf, Rachenschleim und Gurgelwasser werden in Speigefäßen aufgefangen, die bis zur Hälfte gefüllt werden:

Des-
infektions-
anweisung.

- α) entweder mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung; in diesem Falle dürfen die Gemische erst nach mindestens zweistündigem Stehen in den Abort geschüttet werden;
 - β) oder mit Wasser, dem Soda zugesetzt werden kann; in diesem Falle müssen die Gefäße dann mit Inhalt ausgekocht oder in geeigneten Desinfektionsapparaten mit strömendem Wasserdampf behandelt werden; auch läßt sich der Auswurf in brennbarem Material (z. B. Sägespänen) auffangen und mit diesem verbrennen;
 - b) Erbrochenes, Stuhlgang und Harn werden in Nachtgeschirren, Steckbecken u. dgl. aufgefangen, die alsdann sofort mit der gleichen Menge von Kalkmilch, verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung aufzufüllen sind. Die Gemische dürfen erst nach mindestens zweistündigem Stehen in den Abort geschüttet werden;
 - c) Blut, blutige, eitrige und wässrige Wund- und Geschwürsausscheidungen, Nasenschleim sowie die bei Sterbenden aus Mund und Nase hervorquellende schaumige Flüssigkeit sind in Wattebüschen, Leinen- oder Mulläppchen u. dgl. aufzufangen, die sofort verbrannt oder, wenn dies nicht angängig ist, in Gefäße gelegt werden, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung gefüllt sind. Sie müssen von der Flüssigkeit vollständig bedeckt sein und dürfen erst nach zwei Stunden beseitigt werden.
 - d) Hautabgänge (Schorfe, Schuppen u. dgl.) sind zu verbrennen oder, wenn dies nicht angängig ist, in der unter c bezeichneten Weise zu desinfizieren.
2. Verbandgegenstände, Vorlagen von Wöchnerinnen u. dgl. sind nach Ziffer 1 c zu behandeln.
3. Schmutzwässer sind mit Chlorkalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren; von der Chlorkalkmilch ist soviel zuzusetzen, daß das Gemisch stark nach Chlor riecht, von der Kalkmilch soviel, daß das Gemisch kräftig rotgefärbtes Lackmuspapier deutlich und dauernd blau färbt; in allen Fällen darf die Flüssigkeit erst zwei Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels beseitigt werden.
4. Badewässer von Kranken sind wie Schmutzwässer zu behandeln. Mit Rücksicht auf Ventile und Abflußröhren empfiehlt es sich hier, eine durch Absetzen oder Abseihen geklärte Chlorkalkmilch zu verwenden.
5. Waschbecken, Spuckgefäße, Nachtgeschirre, Steckbecken, Badewannen u. dgl. sind nach Desinfektion des Inhaltes (Ziffer 1, 3 und 4) gründlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung auszuspülen und dann mit Wasser auszuspülen.
6. Eß- und Trinkgeschirre, Tee- und Eßlöffel u. dgl. sind 15 Minuten lang in Wasser, dem Soda zugesetzt werden kann, auszukochen und dann gründlich zu spülen. Messer, Gabeln und sonstige Geräte, die das Auskochen nicht vertragen, sind eine Stunde lang in 1proz. Formaldehydlösung zu legen und dann gründlich trocken zu reiben.
7. Leicht brennbare Spielsachen von geringem Wert sind zu verbrennen, andere Spielsachen von Holz oder Metall sind gründlich mit Lappen abzureiben, die mit 1proz. Formaldehydlösung befeuchtet sind, und dann zu trocknen.
8. Bücher (auch Akten, Bilderbogen u. dgl.) sind, soweit sie nicht verbrannt werden, mit Wasserdampf, trockener Hitze oder Formaldehyd zu desinfizieren.
9. Bett- und Leibwäsche, zur Reinigung der Kranken benutzte Tücher, waschbare Kleidungsstücke u. dgl. sind in Gefäße mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung zu legen. Sie müssen von dieser Flüssigkeit vollständig bedeckt sein und dürfen erst nach zwei Stunden weiter gereinigt werden. Das dabei ablaufende Wasser kann als unverdächtig behandelt werden.
10. Kleidungsstücke, die nicht gewaschen werden können, Federbetten, wollene Decken, Matratzen ohne Holzrahmen, Bettvorleger, Gardinen, Teppiche, Tischdecken u. dgl. sind in Dampfapparaten oder mit Formaldehyd zu desinfizieren. Das gleiche gilt von Strohsäcken, soweit sie nicht verbrannt werden. Bei Tuberkulose hat die Desinfektion dieser Gegenstände ausschließlich in Dampfapparaten zu erfolgen.
11. Die nach den Desinfektionsanstalten oder -apparaten zu befördernden Gegenstände sind in Tücher, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung angefeuchtet sind, einzuschlagen und tunlichst nur in gut schließenden, innen mit Blech ausgeschlagenen Kästen oder Wagen zu befördern. Ein Ausklopfen der zur Desinfektion bestimmten Gegenstände hat zu unterbleiben.
- Wer solche Gegenstände vor der Desinfektion angefaßt hat, soll seine Hände in der unter Ziffer 14 angegebenen Weise desinfizieren.

12. Gegenstände aus Leder oder Gummi (Stiefel, Gummischuhe u. dgl.) werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung befeuchtet sind. Gegenstände dieser Art dürfen nicht mit Dampf desinfiziert werden.

13. Pelzwerk wird auf der Haarseite mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung, Sublimatlösung oder 1proz. Formaldehydlösung durchfeuchtet, feucht gebürstet, zum Trocknen hingehängt und womöglich gesontt. Pelzwerk darf nicht mit Dampf desinfiziert werden.

14. Hände und sonstige Körperteile müssen jedesmal, wenn sie mit infizierten Gegenständen (Ausscheidungen der Kranken, beschmutzter Wäsche usw.) in Berührung gekommen sind, mit Sublimatlösung, verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung gründlich abgebürstet und nach etwa 5 Minuten mit warmem Wasser und Seife gewaschen werden. Zu diesem Zweck muß in dem Krankenzimmer stets eine Schale mit Desinfektionsflüssigkeit bereit stehen.

15. Haar-, Nagel- und Kleiderbürsten werden 2 Stunden lang in 1proz. Formaldehydlösung gelegt und dann ausgewaschen und getrocknet.

16. Ist der Fußboden des Krankenzimmers, die Bettstelle, der Nachttisch oder die Wand in der Nähe des Bettes mit Ausscheidungen des Kranken beschmutzt worden, so ist die betreffende Stelle sofort mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung gründlich abzuwaschen; im übrigen ist der Fußboden täglich mindestens einmal feucht aufzuwischen, geeignetenfalls mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung.

17. Kehrriecht ist zu verbrennen; ist dies ausnahmsweise nicht möglich, so ist er reichlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder der Sublimatlösung zu durchtränken und erst nach zweistündigem Stehen zu beseitigen.

18. Gegenstände von geringem Werte (Strohsäcke mit Inhalt, gebrauchte Lappen, einschließlich der bei der Desinfektion verwendeten, abgetragene Kleidungsstücke, Lumpen u. dgl.) sind zu verbrennen.

19. Leichen sind in Tücher zu hüllen, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, und alsdann in dichte Särge zu legen, die am Boden mit einer reichlichen Schicht Sägemehl, Torfmuß oder anderen aufsaugenden Stoffen bedeckt sind.

20. Zur Desinfektion infizierter oder der Infektion verdächtiger Räume, namentlich solcher, in denen Kranke sich aufgehalten oder Leichen gestanden haben, sind zunächst die Lagerstellen, Gerätschaften u. dgl., ferner die Wände mindestens bis zu 2 m Höhe, die Türen, die Fenster und der Fußboden mittelst Lappen, die mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung getränkt sind, gründlich abzuwaschen oder auf andere Weise ausreichend zu befeuchten; dabei ist besonders darauf zu achten, daß die Lösungen in alle Spalten, Risse und Fugen eindringen.

Die Lagerstellen von Kranken oder von Verstorbenen und die in der Umgebung auf mindestens 2 m Entfernung befindlichen Gerätschaften, Wand- und Fußbodenflächen sind bei dieser Desinfektion besonders zu berücksichtigen.

Alsdann sind die Räumlichkeiten mit einer ausgiebigen Menge heißen Seifenwassers zu spülen und gründlich zu lüften. Getünchte Wände sind mit einem frischen Kalkanstrich zu versehen, Fußböden aus Lehm Schlag u. dgl. reichlich mit Kalkmilch zu bestreichen.

21. Zur Desinfektion geschlossener oder allseitig gut abschließbarer Räume empfiehlt sich auch die Anwendung des Formaldehyds; sie eignet sich zur Vernichtung von Krankheitskeimen, die an freiliegenden Flächen oberflächlich oder nur in geringer Tiefe haften. Vor Beginn der Desinfektion sind alle Undichtigkeiten der Fenster, Türen, Ventilationsöffnungen u. dgl. sorgfältig zu verkleben oder zu verkitten. Es ist überhaupt die größte Sorgfalt auf die Dichtung des Raumes zu verwenden, da hiervon der Erfolg der Desinfektion wesentlich abhängt. Auch ist durch eine geeignete Aufstellung, Ausbreitung oder sonstige Anordnung der in dem Raume befindlichen Gegenstände dafür zu sorgen, daß der Formaldehyd ihre Oberflächen in möglichst großer Ausdehnung trifft.

Für je ein Kubikmeter Luftraum müssen mindestens 5 g Formaldehyd oder 15 cm Formaldehydlösung (Formaldehydum solutum des A. B. f. d. D. R.) und gleichzeitig etwa 30 cm Wasser verdampft werden. Die Öffnung der desinfizierten Räume darf frühestens nach 4 Stunden, soll aber womöglich später und in besonderen Fällen (überfüllte Räume) erst nach 7 Stunden geschehen. Der überschüssige Formaldehyd ist vor dem Betreten des Raumes durch Einleiten von Ammoniakgas zu beseitigen.

Die Desinfektion mittelst Formaldehyds soll tunlichst nur von geprüften Desinfektoren nach bewährten Verfahren ausgeführt werden.

Nach der Desinfektion mittelst Formaldehyds können die Wände, die Zimmerdecke und die freien Oberflächen der Gerätschaften als desinfiziert gelten. Augenscheinlich mit Ausscheidungen des Kranken beschmutzte Stellen des Fußbodens, der Wände usw. sind jedoch gemäß den Vorschriften unter Ziffer 20 noch besonders zu desinfizieren.

22. Holz- und Metallteile von Bettstellen, Nachttischen und anderen Möbeln sowie ähnliche Gegenstände werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung befeuchtet sind. Bei Holzteilen ist auch Sublimatlösung anzuwenden. Haben sich Gegenstände dieser Art in einem Raume befunden, während dieser mit Formaldehyd desinfiziert worden ist, so erübrigt sich die vorstehend angegebene besondere Desinfektion.

23. Samt-, Plüsch- und ähnliche Möbelstücke werden mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung, 1proz. Formaldehydlösung oder Sublimatlösung durchfeuchtet, feucht gebürstet und mehrere Tage hintereinander gelüftet. Haben sich Gegenstände dieser Art in einem Raume befunden, während dieser mit Formaldehyd desinfiziert worden ist, so erübrigt sich die vorstehend angegebene besondere Desinfektion.

24. Aborte. Die Tür, besonders die Klinke, die Innenwände bis zu 2 m Höhe, die Sitzbretter und der Fußboden sind mittelst Lappen, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, gründlich abzuwaschen oder auf andere Weise ausreichend zu befeuchten; in jede Sitzöffnung sind mindestens 2 l verdünntes Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Kalkmilch zu gießen.

Der Inhalt der Abortgruben ist reichlich mit Kalkmilch zu übergießen. Das Ausleeren der Gruben ist während der Dauer der Krankheitsgefahr tunlichst zu vermeiden.

Der Inhalt von Tonnen, Kübeln u. dgl. ist mit etwa der gleichen Menge Kalkmilch zu versetzen und nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels zu entleeren; die Tonnen, Kübel u. dgl. sind nach dem Entleeren innen und außen reichlich mit Kalkmilch zu bestreichen.

Pissoire sind mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung zu desinfizieren.

25. Düngerstätten, Rinnsteine und Kanäle sind mit reichlichen Mengen von Chlorkalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren. Das gleiche gilt von infizierten Stellen auf Höfen, Straßen und Plätzen.

26. Krankenwagen, Krankentragen u. dgl. Die Holz- und Metallteile der Decke, der Innen- und Außenwände, Trittbretter, Fenster, Räder usw., sowie die Lederüberzüge der Sitze und Bänke werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung befeuchtet sind. Bei Metallteilen ist die Verwendung von Sublimatlösung tunlichst zu vermeiden. Kissen und Polster, soweit sie nicht mit Leder überzogen sind, Teppiche, Decken usw. werden mit Wasserdampf oder nach Ziffer 23 desinfiziert. Der Wagenboden wird mit Lappen und Schrubber, die reichlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, aufgescheuert.

Andere Personenfahrzeuge (Droschken, Straßenbahnwagen, Boote usw.) sind in gleicher Weise zu desinfizieren.

27. Die Desinfektion der Eisenbahn-Personen- und Güterwagen erfolgt nach den Grundsätzen der Ziffern 20, 21 und 26, soweit hierüber nicht besondere Vorschriften ergehen.

28. Brunnen. Röhrenbrunnen lassen sich am besten durch Einleiten von strömendem Wasserdampf, unter Umständen auch mit Karbolsäurelösung, Kesselbrunnen durch Eingießen von Kalkmilch oder Chlorkalkmilch und Bestreichen der inneren Wände mit einem dieser Mittel desinfizieren.

29. Das Rohrnetz einer Wasserleitung läßt sich durch Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure desinfizieren; doch darf dies in jedem Falle nur mit Genehmigung des Regierungspräsidenten und nur durch einen besonderen Sachverständigen geschehen.

Anmerkung. 1. Abweichungen von den Vorschriften unter Ziffer 1 bis 29 sind zulässig, soweit nach dem Gutachten des beamteten Arztes die Wirkung der Desinfektion gesichert ist.

2. Es empfiehlt sich, in Gemeinden und weiteren Kommunalverbänden, die das Desinfektionswesen regeln, im Benehmen mit dem beamteten Arzt Desinfektionsordnungen zu erlassen; diese bedürfen der Genehmigung des Regierungspräsidenten.

Literatur.

- R. Koch*, Mitteilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. 1. Über Desinfektion.
R. Koch, Gaffky und Löffler, Mitteilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. 2.
Flügge, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 29, 1898. — Einige Vorschläge zur Verbesserung von Desinfektionsvorschriften. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 50, 1905.
Schumburg, Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 79, H. 1.
Eichengrün, Ein neues Formaldehyddesinfektionsverfahren, das Autanverfahren. Zeitschrift f. angewandte Chemie, 1906, Nr. 33.
Kolle, Über Wohnungsdesinfektion, im besonderen neuere Formaldehyd- sowie das Autanverfahren. Bern. C. Franke. 1907.
Reichenbach, Die Leistungen der Formaldehyddesinfektion. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 50.
Rubner und Peerenboom, Hygienische Rundschau, 1899.
Fürbringer, Untersuchungen und Vorschriften für die Desinfektion der Hände des Arztes etc. Wiesbaden, Bergmann, 1888. — Deutsche med. Wochenschr., 1895 und 1899.
Ahlfeld, Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 24; 1896, Nr. 23; 1897, Nr. 8; Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gyn., 1899, Bd. 10, H. 1/2; Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1898, Nr. 17/18.
Mikulicz, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 24, und Deutsche militärärztliche Zeitschrift, 1900, Nr. 1.
Paul und Krönig, Zeitschr. f. Hygiene, 1897, Bd. 25. — Zeitschr. f. physik. Chem., Bd. 21.
Pfuhl, Deutsche militärärztliche Zeitschr., 1892 und 1899.
v. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. Leipzig, G. Thieme, 1894.
v. Esmarch, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 3 u. 5.
Angerer, Zentralbl. f. Chirurgie, 1887.
Schottelius, Münchener med. Wochenschr., 1890.
Schimmelbusch, Arbeiten aus der chirurg. Klinik der Königl. Universität Berlin 1891.
M. Kirchner, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 8, 1890. — Ges. Abhandlungen. Berlin, A. Hirschwald, 1903.
Heymann, Die Kontrolle der Dampfdesinfektionsapparate. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 50.
v. Esmarch und Proskauer, Einheitliche Regelung der Prüfungsmethodik für Desinfektionsapparate und Desinfektionsmittel. Verhandl. des 14. internat. Hygienekongresses, Berlin 1907. Berlin, A. Hirschwald, 1908, Bd. 2.
Kutscher und Otto, Berichte über die Wirksamkeit des Alkohols bei der Händedesinfektion. Veröffentl. aus d. Geb. des Mil.-San.-Wesens, Heft 44. Berlin, A. Hirschwald, 1910.
Croner, Lehrbuch der Desinfektion. Leipzig, W. Klinkhardt, 1913.
Gotschlich, Desinfektionslehre (Bakteriologischer Teil). *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 3, 1913.
Bürgi, Chemische Desinfektionslehre. Ebenda.
Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden 1912. — Halbspezifische chemische Desinfektionsmittel. Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 64 (1909) und Bd. 84 (1917).
Grassberger, Die Desinfektion in Theorie und Praxis. Leipzig, S. Hirzel, 1913.

5. VORLESUNG.

Allgemeines über Infektion, Infektionserreger und ihre Spezifität.

Geschichtliches.

Geschichtliches. Unsere jetzigen Vorstellungen von Infektion und Infektionskrankheiten wird man leichter verstehen, wenn man sich die historische Entwicklung der Lehre von der Infektion, sei es auch nur in großen Zügen, vor Augen hält.

Von allen Infektionskrankheiten haben immer die seuchenartig auftretenden das Interesse der Ärzte und Laien am meisten gefesselt. In den ältesten Zeiten spielten bei der Erklärung des Wesens der Infektion und der epidemischen Ausbreitung von Krankheiten religiöse Vorstellungen die größte Rolle. In der Bibel und in den Schriften des *Plinius* und *Celsus*, ja nach allgemeiner Auffassung der Autoren sogar noch im Mittelalter ist es der Zorn der Gottheit, der die Seuchen dem Menschen zur Strafe und Buße schickt. Allerdings haben schon in den ältesten Zeiten naturwissenschaftlich denkende Ärzte versucht, statt der mystischen und übernatürlichen Vorstellung vom Wesen der Infektion natürliche Ursachen für diese Krankheiten aufzufinden. Es waren *Hippokrates* und *Galen*, die den Begriff des Miasma, das einen gasförmigen Bestandteil der Luft darstellen sollte, in die Seuchenlehre einführten. Die verpestete und mit Fäulnisgasen erfüllte Luft wird eingeatmet und erzeugt so die Krankheiten. Wie *Löffler* hervorhebt, haben diese Miasmen-Theorien bei ihrem weiteren wissenschaftlichen Ausbau zur Umgrenzung der „*Constitutio epidemica*“ und des „*Genius epidemicus*“ geführt. Das chemische und physikalische Verhalten der Luft wurde nach allen Richtungen eingehend studiert und zur Erklärung der Seuchen herangezogen, ohne daß allerdings sichere Anhaltspunkte in dieser Beziehung gewonnen werden konnten. Obwohl wir jetzt die Ursachen der meisten Krankheiten kennen, nehmen selbst heute noch manche Ärzte zu dieser *occulta quaedam qualitas* der Luft ihre Zuflucht, wenn sie z. B. das epidemische Auftreten gewisser Seuchen, deren Erreger wir noch nicht kennen, erklären wollen.

Als aber die Versuche, das Wesen der Infektionskrankheiten und ihre Ursachen mit Hilfe dieser Theorien zu ergründen, immer fehlschlügen, kam allmählich die naturwissenschaftliche Betrachtung zu ihrem Recht. Schon bei den großen Seuchen des Mittelalters, der Pest, den Blattern und namentlich auch bei dem Schweißfriesel (*Sudor anglicus*), hatten viele Ärzte auf die direkte Krankheitsübertragung vom Kranken auf den gesunden Menschen hingewiesen. Ganz allmählich entwickelte sich aus vielen Einzelbeobachtungen der Begriff des „*Kontagiums*“, der als Gegensatz zum „*Miasma*“ aufgestellt wurde. Dieser Gegensatz wurde namentlich im 19. Jahrhundert weiter entwickelt und führte schließlich zu einer Trennung der Infektionskrankheiten in miasmatische, d. h. solche, die nicht von Mensch zu Mensch direkt übertragbar waren, deren Ursache vielmehr ein außerhalb des Körpers gelegenes und durch die Luft verbreitetes Gift darstellte, und in kontagiöse Infektionen. Während bei den ersteren der Krankheitserreger in der Außenwelt, z. B. im Erdboden, einen Reifungsprozeß durchmacht, sollte das direkt oder indirekt (z. B. durch infektiöse Gegenstände) vom Kranken auf den Gesunden übertragbare Gift der kontagiösen Krankheiten in der Außenwelt nicht verändert werden. Es sei hier darauf hingewiesen, daß die epidemische Ausbreitung der Diphtherie, des Fleckfiebers und des

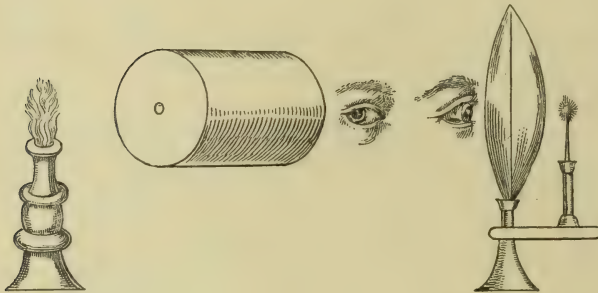
Typhus noch in der Mitte des 19. Jahrhunderts von vielen Ärzten auf die Einatmung von giftigen Gasen zurückgeführt wurde.

Die Lehre von der Ansteckung durch Kontagien hat sich zugleich mit den Vorstellungen über die spezifischen Krankheitsgifte entwickelt. Das Miasma wurde meist als nichtspezifische Krankheitsursache aufgefaßt. Es sollte vom Genius epidemicus — dessen Wesen man nicht definieren konnte — oder von der örtlichen und zeitlichen Disposition abhängen, ob diese oder jene Seuche unter dem Einfluß verpesteter Luft auf miasmatischem Wege entstand. Namentlich die Lehre von der Syphilis war ausschlaggebend für den Sieg der kontagionistischen Auffassung der Infektionskrankheiten. *Fracastor* schrieb im 16. Jahrhundert ein erschöpfendes Buch über die Theorien der Kontagien und teilte sie ein in solche, die per contactum, per fomitem et per distans vermittelt werden, wobei die Übertragung „per fomitem“ im wesentlichen Übertragung durch infektiöse Gegenstände bedeutete, während der Ausdruck „per distans“ die Ansteckung durch Ausdünstung der Kranken bezeichnen sollte. Aber die Lehre von den Miasmen war für viele Forscher noch nicht abgetan. Man betrachtete zwar als Ursache der Verbreitung der meisten Seuchen die Kontagien und nahm an, daß sie nur vom kranken Menschen verbreitet würden, aber gleichzeitig wurde daran festgehalten, daß von den Leichen und von den toten Materien die Miasmen in die Luft und so wieder an die gesunden Menschen gelangen. Noch bis in das 19. Jahrhundert wurde z. B. von der Malaria behauptet, sie wäre eine rein miasmatische Krankheit und entstände durch giftige Ausdünstungen eines mit toter Materie überladenen und verfaulten, sumpfigen Bodens. Zur Nachtzeit sollten die in solchen Sumpfigegenden wohnenden Menschen durch Einatmung der aus dem Boden stammenden Gase malariakrank werden. Auch für andere Krankheiten, z. B. die Influenza, wurde die miasmatische Natur behauptet. *Henle* hat noch im Jahre 1853 diese Lehre mit folgenden Worten gekennzeichnet: „Bei jeder bedeutenden Epidemie pflegt sich die ärztliche Welt in zwei Lager zu teilen, in Kontagionisten und Miasmateriker, und schließlich dadurch zum Frieden zu gelangen, daß beide anerkannt werden, nur daß bei verschiedenen Seuchen konstant hier die miasmatischen, dort die kontagiösen Fälle die Regel bilden.“ Immerhin bezeichnete man schon damals die Syphilis als eine rein kontagiöse Krankheit, ebenso die Hundswut, während man noch bis gegen das letzte Drittel des 19. Jahrhunderts Pocken, Masern und Scharlach zu den kontagiös-miasmatischen Erkrankungen rechnete. Die Lehre von den Miasmen fand neue Anhänger, als *Pettenkofer* die mit viel Scharfsinn ausgearbeitete sog. „Boden-Theorie der Cholera und des Typhus“ mitteilte und wissenschaftlich zu begründen suchte.

Über die Natur des Krankheitsgiftes bei den kontagiösen Krankheiten wurden schon lange vor Aufindung der Infektionserreger mit Hilfe des Mikroskops von scharfsinnigen Beobachtern Betrachtungen angestellt. Die einen nahmen an, daß die spezifischen Ansteckungsstoffe unbelebte chemische Gifte oder Fermente seien, während im anderen Lager sich die Anhänger der Lehre von belebten und sich vermehrenden Wesen befanden. Die Lehre von den Lebewesen als Ursachen von Krankheiten hat dann in der Folgezeit den Sieg davongetragen. Der gelehrte Jesuit *Athanasius Kircher* war der Erste, der nicht nur in den verschiedensten Medien, in faulenden Pflanzenaufgüssen, im Erdboden und im Wasser, sondern auch in Krankheitsprodukten ein Contagium vivum zu sehen glaubte. Ob er wirklich stellenweise Mikroorganismen mit seinem primitiven Mikroskop (Fig. 13) gesehen hat, muß nach unseren heutigen Kenntnissen zum mindesten bezweifelt werden. Die von ihm im Jahre 1695 beschriebenen „Würmer“ im Eiter der Pestkranken waren anscheinend Eiterzellen oder zufällige Verunreinigungen. Aber *Kirchers* Beobachtungen sind deshalb von so großer Bedeutung gewesen, weil sie die Aufmerksamkeit der naturwissenschaftlich forschenden und denkenden Ärzte auf die Welt der Kleinlebewesen gelenkt haben. Der sorgfältige und vorsichtige Forscher *Leeuwenhoeck* (gegen Ende des 17. Jahrhunderts) hat nicht nur Mikroorganismen zweifellos gesehen, sondern er bildete sie auch ab und versuchte als Erster sie nach ihrer Form in verschiedene Gruppen einzuteilen (Fig. 14—17). Die Lehre von der „Pathologia animata“ kam nun zu rascher Entwicklung und fand ihren Abschluß in der Aufstellung fester Begriffe für das Contagium vivum. Man suchte und studierte dieses Contagium zunächst nur in den Pflanzenaufgüssen. Allerdings mußten, ehe diese Bemühungen erfolgreich wurden, noch viele Etappen auf dem Wege mühsamer Forschung zurückgelegt werden. Den ersten Fortschritt erzielte *Otto Friedrich Müller*, als es ihm im Jahre 1780 gelang, die Infusorien zu klassifizieren. Die Versuche der Klassifizierung der Mikroorganismen wurden zu Beginn des 19. Jahrhunderts von *Ehrenberg* erfolgreich fortgesetzt.

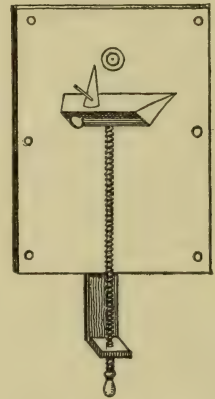
Drei wichtige Entdeckungen zu Beginn des 19. Jahrhunderts brachten dann den Lehren von dem *Contagium vivum* allgemeine Anerkennung und Verbreitung. *Donné* fand im Jahre 1837 Vibrionen im Eiter syphilitischer Geschwüre, *Bassi* entdeckte im Jahre 1838 die Pilze, welche die Krankheit der Seidenraupe, die sogenannte Muskardine, verursachen, und *Schwann* und *Cagniard Latour* stellten fest, daß die Gärungserreger, die schon von *Leeuwenhoeck* in Wein und Bier gesehen worden waren, wirklich die alleinige Ursache der Gärungsprozesse sind. Auf

Fig. 13.



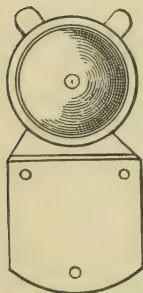
Kirchers Mikroskop.

Fig. 14.



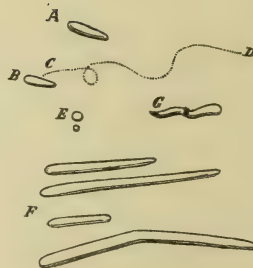
Leeuwenhoecks Mikroskop.

Fig. 15.



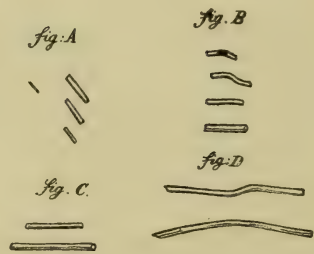
Leeuwenhoecks Mikroskop.

Fig. 16.



Leeuwenhoecks Bakterien.

Fig. 17.



Leeuwenhoecks Bakterien.

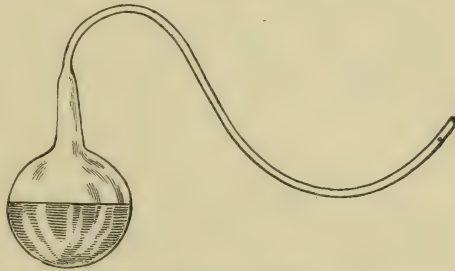
Grund dieser Beobachtungen, die bald durch andere (z. B. durch die Auffindung von Infusorien im Vaginalsehlim, von Bakterien in den Fäzes usw.) erweitert wurden, formulierte bereits im Jahre 1840 *Jakob Henle* die Bedingungen, auf Grund deren die in pathologischen Produkten nachgewiesenen Mikroben als Erreger der Krankheitsprozesse, bei denen sie gefunden wurden, betrachtet werden konnten. *Henle* verlangt, daß nur solche Lebewesen als Krankheitsursache gelten dürfen, die sich regelmäßig in Krankheitsprodukten finden, die aus ihnen rein, d. h. ohne Beimengung von Zellen isoliert werden, und deren krankheitserregende Wirkungen endlich im Tierversuch festgestellt werden können. *Robert*

Koch gelang es zuerst, diese, wie *Löffler* sagt, drei Postulate der strengen Logik *Henles* bei einer Anzahl von Infektionskrankheiten zu erfüllen, indem er die Krankheitserreger rein züchtete, ihr konstantes Vorkommen im Krankheitsprodukt nachwies und mit den reingezüchteten Mikroorganismen die spezifischen Krankheiten bei Tieren hervorrief.

Die großen Entdeckungen von *Robert Koch* wurden sofort Allgemeingut der wissenschaftlichen Welt und führten zu weitgehenden Konsequenzen in theoretischer und praktischer Beziehung. Es war dies vor allem möglich, weil im Verlaufe des 19. Jahrhunderts andere große Entdeckungen gemacht worden waren. *Spallanzani* war es schon gegen Ende des 18. Jahrhunderts gelungen, experimentell der bis dahin geltenden Lehre von der Urzeugung — *Generatio aequivoca* — den ersten vernichtenden Stoß zu versetzen. Durch sinnreiche Versuche zeigte er, daß faulfähige Flüssigkeiten sich nicht zersetzen, wenn sie gekocht sind. Auf diese Beobachtungen baute der Pariser Zuckerbäcker *Appert* sein Verfahren zur Konservierung von Nahrungsmitteln durch Erhitzen in Gefäßen und Zuschmelzen auf und legte so den Grund für die Entwicklung der Methoden, die auch heute noch in den Konservenfabriken angewendet werden. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche wurden allerdings auch Einwände erhoben, so von *Niedham* und *Gay-Lussac*. Diese Forscher verfochten die Hypothese, nur die durch das Kochen veränderte Luft verhindere die Entwicklung der Keime, weil diese eben

Die Entdeckungen von *Koch* und *Pasteur* und ihre Vorläufer.

Fig. 18.



Pasteurscher Kolben.

zum Leben ausnahmslos Sauerstoff gebrauchten. Erst *Louis Pasteur* erbrachte Anfang der sechziger Jahre durch sehr exakte Untersuchungen den Nachweis, daß auch bei freier Kommunikation mit der Luft eine faulfähige Flüssigkeit frei von Zersetzungsorganismen bleibt, wenn man nur durch die Form des Kolbens das Eindringen von Keimen, von Staub usw. in die durch Kochen sterilisierte Flüssigkeit verhindert. An dem sogenannten Pasteurkolben (Fig. 18) war der Hals umgebogen und in eine feine Spitze ausgezogen, sodaß das Eindringen von Luft und Keimen so gut wie ausgeschlossen war. *Pasteur* zeigte ferner, daß er organische Substanzen (z. B. Urin, Blut und Organe von Tieren) in geeigneten Gefäßen dadurch frei von jeder Zersetzung konservieren konnte, daß er das betreffende Material bei der Entnahme vor jeder Verunreinigung aus der Außenwelt schützte und in geeigneten Gefäßen, wie sie oben beschrieben sind, aufhob. Es wurde so die fundamentale Tatsache ermittelt, daß das lebende Gewebe gesunder Tiere frei von Mikroorganismen ist.

Die Entdeckung der Bakteriensporen durch *Ferdinand Cohn* brachte neues Licht in diese Frage. Man verstand nun, daß manche Substanzen so schwer keimfrei zu machen waren, weil sie die gegen äußere Einflüsse so sehr widerstandsfähigen Sporen der Mikroorganismen enthielten. Inzwischen waren von Botanikern, namentlich von *Ferdinand Cohn*, *Perty* und *Nägeli*, die Mikroorganismen morphologisch und biologisch näher studiert

und in 3 große Gruppen, in Protozoen, Bakterien und Schimmel- und Hefepilze eingeteilt worden.

Die Welt der Kleinlebewesen wurde den Biologen weiterhin durch die Forschungen von *Pasteur* über die Gärungsvorgänge erschlossen. Diese Untersuchungen bewiesen, daß es verschiedene Arten der Gärung gibt, denen spezifische Mikroorganismen als ursächliche Momente entsprechen. Ja noch mehr, *Pasteur* konnte zeigen, daß die sogenannten Krankheiten des Bieres, des Weines und Essigs durch spezifische Keime hervorgerufen werden, und daß die Eiweißfäulnis ebenso ein Zersetzungs-vorgang ist wie die Gärung.

*Listers
Entdeckung.*

Unter dem Einfluß der fundamentalen *Pasteurschen* Entdeckungen und Anschauungen führte dann *Lister*, noch ehe die Erreger der Wundinfektionskrankheiten entdeckt waren, die antiseptische Wundbehandlung in die Chirurgie ein. *Lister* nahm mit der damaligen Zeit noch immer an, daß die Wundinfektionskrankheiten als eine Fäulnis der Wunden aufzufassen seien, bedingt durch die weitverbreiteten und in die Wunden eindringenden Fäulnismikroorganismen. Durch Anwendung von fäulniswidrigen Substanzen, z. B. der von *Lemaire* entdeckten Karbolsäure, suchte er diese Fäulnis der Wunden zu verhindern. Auf diese Weise kam es zur Einführung der antiseptischen Wundbehandlung, die bekanntlich lange die praktische Chirurgie beherrscht hat und zum Teil noch heute angewendet wird. Kurze Zeit nach *Listers* Entdeckung wurden die ersten Wundinfektionserreger aufgefunden. Es knüpft sich der Anfang der Forschung über die Wundinfektionen namentlich an die Namen von *Rindfleisch*, *v. Recklinghausen*, *Waldeyer* und *Klebs*, die Bakterien oder Kokken im Eiter von Wunden und in den Organen der an Wundfieber Verstorbenen entdeckten. Da aber die Züchtungsmethoden damals noch nicht bekannt waren, konnten diese Mikroben ebensowenig als Ursache der Wundinfektionen anerkannt werden, wie die bei Diphtherie von *Klebs* und *Eberth* gefundenen. Auch beim Puerperalfieber, dessen infektiöse Natur schon Mitte des 19. Jahrhunderts *Schimmelweis* nachgewiesen hatte, konnten die von *Weigert* und *Orth* gefundenen Mikroorganismen infolge Mangels einer beweiskräftigen Methodik nicht als Erreger angesehen werden.

*Angriffe
gegen Auf-
fassung der
Bakterien als
Krankheits-
erreger.*

Sehr bald entstanden nun allerdings den neuen Anschauungen von der ätiologischen Bedeutung der Bakterien bei Krankheiten zahlreiche Gegner. Es wurde angeführt, daß die meisten Mikroorganismen, die bei ganz verschiedenen Krankheitsprozessen gefunden waren, sich voneinander in ihrem morphologischen und zum Teil auch biologischen Verhalten nicht unterscheiden ließen. Die geringfügigen Unterschiede in der Form einzelner Bakterien sollten nichts weiter sein als eine Anpassung der eine einzige Art repräsentierenden Spaltpilze an die verschiedenen Krankheiten, deren Ursache unbekannt war. Auch für die Gärungen, bei denen verschiedene Mikroorganismen von *Pasteur* gefunden waren, wurde diese Hypothese der Anpassung einer einheitlichen Bakterienart an die chemisch differenten Medien aufgestellt. Obwohl *Ferdinand Cohn* die Spezifität der Bakterien und ihre Unterschiede in den einzelnen Arten weiter verfocht und darauf hinwies, daß auch höher organisierte Pflanzen, wie Schierling und Petersilie, bittere und süße Mandeln usw., sich vielfach sehr ähnlich sind und doch biologisch voneinander scharf getrennt werden müssen, betrachtete noch im Jahre 1873 *Billroth* die

bei verschiedenen Wundinfektionen (z. B. Phlegmone, Hospitalbrand, Erysipel und Wunddiphtherie) vorkommenden Mikroorganismen als Anpassungsformen einer und derselben Art, der „*Coccobacteria septica*“, an die verschiedenartig erkrankten Gewebe. Auf Grund seiner mikroskopischen Untersuchungen der Wundsekrete bei den verschiedenen Wundinfektionskrankheiten schrieb er: „Es gibt bis jetzt keinerlei morphologische Kennzeichen irgend einer Mikrokoccus- oder Bakterienform, aus denen man schließen könnte, daß sie sich nur bei einer bestimmten Krankheit in oder am lebenden Körper entwickelte.“ Er nahm an, daß die auch in den Geweben des normalen Körpers vorkommenden Bakterien durch krankhafte chemische Veränderungen der Gewebe, z. B. durch septische Fermente, die Fähigkeit erhalten, sich zu entwickeln und durch Anpassung an die kranken Gewebe dann ihre Tätigkeit zu entfalten. Auch die Erfolge der *Listerschen* Wundbehandlung änderten an dieser Auffassung merkwürdigerweise nichts. Da man auch bei den nach *Listers* Methode behandelten Wunden in den Geweben und in den Verbandstoffen häufig Bakterien mikroskopisch nachweisen konnte, diese, wie wir jetzt wissen, vielfach harmlosen, von der Haut stammenden Keime aber untereinander und von den infektiösen Mikroben nicht zu differenzieren vermochte, war es verständlich, daß die Gegner der Spezifitätslehre der Bakterien nun die Frage aufwarfen, warum in einem Falle, wo Bakterien in den Wunden vorhanden waren, Infektion erfolgte und in anderen Falle, wo sie vielleicht sogar zahlreicher waren, keine Wundinfektion der Gewebe auftrat.

Wie *Abel* sehr richtig hervorhebt, hat sich die Entscheidung über die Bedeutung der Bakterien und Mikroorganismen für die Infektion mit Notwendigkeit auf die Lösung der Frage zugespitzt, ob es tatsächlich „wohl charakterisierte Arten von Bakterien gäbe, oder ob am Ende nur eine Art Bakterien existierte, die unbegrenzt und doch äußerst leicht variabel sei“.

Es war in der Tat also die Frage nach der Spezifität der Arten, die bis in die letzten Jahre die ätiologische Forschung und das ätiologische Denken in der Medizin beherrscht hat, zunächst zu bearbeiten und zu beantworten. Die Lösung dieses Problems ist, wie bereits oben angedeutet, durch die epochemachenden Entdeckungen *Robert Kochs* herbeigeführt worden. Durch seine Arbeit über den Milzbrand hat *Koch* zuerst die von *Henle* theoretisch aufgestellten Bedingungen in klassischer Weise erfüllt. Als es ihm gelang, den Entwicklungskreislauf der Milzbrandbazillen durch die Feststellung der Sporenbildung zu verfolgen und die Reinzüchtung der Milzbrandbakterien, die bis dahin vielfach als Produkte der Krankheit oder als Begleiterscheinung derselben aufgefaßt wurden, auf festen, eigens für diesen Zweck erdachten Nährböden zu demonstrieren, war das Fundament für die weiteren Untersuchungen gegeben. Mit den in vielen Generationen fortgezüchteten Milzbrandbakterien ließ sich die Krankheit jederzeit willkürlich bei Tieren erzeugen, und aus den Organen der erkrankten Tiere konnte der gleiche, wohl charakterisierte Spaltpilz, der Milzbrandbazillus, wieder in Reinkultur gezüchtet werden. *Koch* führte die Züchtung der Bakterien auf festen Nährmedien als allgemeine Methodik in die Bakteriologie ein und gab so der Wissenschaft das Mittel, die

Das
Spezifitäts-
problem.

Bakterien voneinander zu isolieren. Mit Hilfe der *Kochschen Methodik* der Bakterienzüchtung und der Färbung der Bakterien mit Anilinfarben war es nun möglich, die Produkte der verschiedensten Infektionskrankheiten auf Mikroorganismen zu untersuchen und deren Morphologie, Biologie und Spezifität festzustellen. Die Einführung der Anilinfarben in die Technik der Bakterienfärbung ist namentlich das Verdienst von *Ehrlich* und *Weigert*. Zur Erleichterung der Färbung dienten die Methoden des Antrocknens und Fixierens der Präparate am Deckglase. Die verbesserten technischen Hilfsmittel, namentlich die durch *Abbé* vervollkommnete Ölimmersion der Mikroskope in Verbindung mit dem von *Abbé* und *Koch* in die mikroskopische Technik eingeführten Beleuchtungsapparat ermöglichte es bald, die wichtigsten Infektionskrankheiten der Menschen und der Tiere in bezug auf ihre Ätiologie zu untersuchen. *Koch* und seinen ersten Mitarbeitern, von denen *Gaffky* und *Löffler* besonders genannt seien, gelang es, als Erreger der Tuberkulose, der Cholera, der Diphtherie, des Typhus und des Tetanus bestimmte Bakterien aufzufinden. Im Laufe der Jahre wurde die Ätiologie auch zahlreicher anderer Infektionskrankheiten namentlich von Schülern *Kochs* aufgedeckt.

Als durch *Laveran* als Ursache der Malaria Protozoen nachgewiesen waren, entwickelte sich bald auch die Protozoenforschung weiter und führte zur Entdeckung verschiedener Protozoenarten als Erreger spezifischer Krankheiten und Seuchen.

Auf die weiteren Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Bakteriologie und Protozoenkunde soll hier nicht eingegangen werden, weil sie in den einschlägigen Kapiteln dieses Buches ausführlich zu besprechen sind.

Begriff der Infektion.

Unter „**Infektion**“ versteht man das Eindringen pathogener Mikroorganismen in die Körpergewebe und die Auslösung bestimmter Krankheitserscheinungen, die als Folge der Vermehrung und der Wirkung der Infektionserreger auftreten. Die ungeheuren Mengen von Bakterien, die jeder menschliche und tierische Organismus in sich beherbergt, führen deshalb nicht zu Infektionserscheinungen, weil es sich bei ihnen größtenteils um harmlose „Saprophyten“ handelt, die in den von außen her erreichbaren Höhlen und Kanälen des Körpers sich wohl festzusetzen und zu vermehren imstande sind, aber nicht in die Gewebe des Körpers eindringen und weder durch besondere Wachstumsenergie, noch durch Bildung giftiger Produkte krankhafte Erscheinungen hervorrufen. Neben diesen Saprophyten finden sich aber, wie namentlich die Untersuchungen der letzten Jahre bewiesen haben, mitunter auch pathogene Keime bei völlig gesunden Individuen auf der Schleimhaut und in den Höhlen des Digestions- und Respirationstraktus, ohne daß irgendwelche Folgeerscheinungen diejenigen Wirkungen erkennen lassen, die wir sonst nach der Invasion jener Erreger zu sehen gewohnt sind. Wir sprechen in diesem Falle von einer „**Latenz** von Infektionserregern im gesunden Organismus“. So sind z. B. Diphtheriebazillen und Meningokokken vielfach in der Rachen- und Nasenhöhle Gesunder festgestellt worden, und ferner wissen wir, daß Tetanusbazillen sehr häufig sich im Darmkanal von Pferden finden, die nicht an Tetanus erkrankt sind oder erkranken. Es müssen also gewisse Bedingungen erfüllt sein, damit Infektionserreger, die mit dem Körper in Berührung kommen, diesen

wirklich krank machen können. Diese Bedingungen sind mannigfacher Art, sie hängen zum Teil von dem Verhalten des Körpers ab, zum Teil auch von den biologischen Eigenschaften des infektiösen Agens selbst.

Eine große Rolle spielen die **Schutzvorrichtungen**, mit denen von der Natur der tierische Organismus gegen das Eindringen von Krankheitskeimen ausgerüstet ist.

*Schutzvorrichtungen
des Körpers.*

Zunächst ist es eine Frage von großer praktischer Bedeutung, ob infektiöse Bakterien imstande sind, die unverletzte Haut und Schleimhaut zu durchdringen. Bei eingehender experimenteller Prüfung dieses Problems an Tieren hat sich gezeigt, daß ein allgemein gültiges Gesetz hierüber nicht aufgestellt werden kann. Die einzelnen Infektionserreger verhalten sich in dieser Hinsicht außerordentlich verschieden. Während z. B. gegen das Eindringen des Tetanusbazillus die unverletzte Haut und Schleimhaut absoluten Schutz bietet, lassen sich mit dem Tuberkelbazillus, dem Pest- und Rotzbazillus und Eitererregern auf der unverletzten Haut bei Meerschweinchen und Kaninchen Infektionen erzielen. Der gesunde Respirationstraktus der Versuchstiere verhält sich den genannten Bakterienarten gegenüber fast ebenso. Die Schleimhäute des Magendarmkanals bieten indessen den gleichen Infektionserregern und auch anderen pathogenen Mikroorganismen gegenüber in sehr verschiedenem Grade Widerstand. Die Tuberkelbazillen, die so leicht durch die unverletzten Epithelien der Lungen eindringen, sind nur bei Einführung sehr großer Mengen imstande, die Darmschleimhaut zu invadieren. Es existieren hier offenbar auch weitgehende Unterschiede im Verhalten der einzelnen Tierarten. Das Alter der Tiere verdient bei experimenteller Prüfung dieser Fragen ebenfalls Berücksichtigung.

Für den Menschen steht fest, daß gewisse Arten, wie z. B. die Tetanusbazillen, von der Haut aus nur durch offene Wunden Eingang in die Gewebe finden, während bei anderen, z. B. den Pest- und Rotzbazillen, schon die geringfügigsten Epithelverletzungen für die Invasion genügen. Bei den Schleimhäuten der Menschen liegen, obwohl ihr Schleimüberzug mitunter erhebliche bakterizide Wirkungen ausübt, die Verhältnisse weniger günstig, weil hier infolge des lockeren Baues und der infolgedessen häufiger vorkommenden Spalten im Epithel („physiologische Wunden“) das Eindringen der Infektionserreger weniger behindert ist. Auch hier bestehen aber weitgehende individuelle Differenzen und Unterschiede nach Alter und Geschlecht.

Aber selbst wenn die schützenden Bedeckungen der Körperoberfläche die Infektion nicht fernzuhalten vermögen, ist der tierische Organismus nicht schutzlos den Eindringlingen preisgegeben. Es treten die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte in Aktion, die auf der Wirkung der von *Buchner* als „Alexine“ bezeichneten bakteriziden Stoffe beruhen. Weiterhin kommt bekanntlich den Lymphdrüsen für die Zurückhaltung und Unschädlichmachung der von den Alexinen nicht abgetöteten Keime eine große Bedeutung zu. Auch die Phagozyten sind als Abwehrmittel des Organismus von Bedeutung. Wir werden bei Besprechung der „natürlichen Immunität“ noch

näher auf die Bedeutung dieser Abwehrmaßregeln eingehen und bei dieser Gelegenheit auch diejenigen Eigentümlichkeiten zu würdigen haben, die unter den Begriff der „Disposition“ fallen.

*Eintritts-
pforten der
Infektions-
erreger.*

Manche Infektionserreger können nicht von jedem beliebigen Gewebe des Körpers aus ihre krankhaften Wirkungen entfalten, sondern sind auf ganz bestimmte **Eintrittspforten** angewiesen. Der Cholera-vibrio z. B. kann nur vom Dünndarm aus das für ihn typische Krankheitsbild erzeugen, ist aber nicht imstande, von der Haut oder auch vom Unterhautzellgewebe aus seine pathogenen Eigenschaften zu entfalten. Andere Bakterien sind dagegen weniger an bestimmte Körperstellen gebunden. Der Tuberkelbazillus kann beispielsweise außer von den Schleimhäuten auch von der äußeren Haut aus tuberkulöse Infektionen herbeiführen. Die Eintrittspforte ist für den Verlauf der Infektion unter Umständen von ausschlaggebender Bedeutung, wie sich experimentell leicht demonstrieren läßt. Bei Ratten kann nach kutaner und subkutaner Impfung mit Pestbazillen ein Prozentsatz der Tiere mit dem Leben davon kommen, selbst wenn man sehr virulente Pestbazillen wählt. Läßt man die Bakterien aber inhalieren, so sterben die Tiere stets unter Bildung von schweren Pestpneumonien mit Septikämie, auch wenn nur sehr wenig Keime zur Einatmung gelangen.

*Virulenz der
Infektions-
erreger.*

Die Infektionserreger selbst müssen ebenfalls bestimmte Bedingungen erfüllen, wenn sie die natürlichen Widerstandskräfte des Organismus überwinden sollen. Sie müssen in ihrer Lebensenergie derart beschaffen sein, daß sie sich schnell und zahlreich im tierischen Gewebe vermehren, wobei auch ihre Fähigkeit, entweder nur örtlich wirkende oder alle Gewebe des Körpers schädigende Substanzen (Gifte) zu bilden, eine Rolle spielt. Diese Eigenschaften, die gewöhnlich unter dem Namen „**Virulenz**“ zusammengefaßt werden, sind für das Zustandekommen einer Infektion von mindestens der gleichen Bedeutung, wie die „Disposition“ des befallenen menschlichen oder tierischen Körpers.

Die Virulenz der Infektionserreger kann in sehr weiten Grenzen schwanken. Ihr Grad wird meist auf die Weise bestimmt, daß an geeigneten Versuchstieren, die für die betreffende Mikroorganismenart besonders empfänglich sind, die Dosis letalis minima festgestellt wird. Bei derartigen Versuchen ist naturgemäß streng darauf zu achten, daß Fehlerquellen möglichst vermieden werden. Man muß für die vergleichende Prüfung stets Tiere von gleichem Alter und Gewicht, wenn irgend angingig, auch von gleicher Rasse auswählen und absolut gleiche Infektionsbedingungen schaffen. Bei allen Angaben über Virulenzgrade ist außer der Art und dem Gewicht der verwendeten Versuchstiere auch der Infektionsmodus (subkutane, intraperitoneale usw. Infektion) mitzuteilen. Bei Infektionserregern, die wir noch nicht sehen oder nicht züchten können, gibt die Inkubationsdauer der durch möglichst gleichmäßige Infektion hervorgerufenen experimentellen Erkrankung oft wertvolle Anhaltspunkte für die Virulenzbestimmung. Auf diese Weise wird z. B. die Virulenz des einer künstlichen Abschwächung leicht zugänglichen Lyssavirus festgestellt (s. die Vorlesung „Tollwut“).

Die Ursachen für die auffallenden Virulenzschwankungen, denen wir bei verschiedenen Stämmen fast aller Krankheitserreger begegnen, sind uns noch nicht näher bekannt, wahrscheinlich aber in Verschiedenheiten des Anpassungsvermögens der Bakterien an die Lebensbedingungen im tierischen

Organismus zu suchen. Die Untersuchungen der neueren Zeit haben ergeben, daß die Mikroorganismen sich durch eine Verdickung und Quellung ihres Ektoplasmas gegen die ihnen schädlichen Stoffe des tierischen Serums bis zu einem gewissen Grade zu schützen vermögen. Bei manchen Bakterienarten, z. B. beim Milzbrandbazillus, Pestbazillus, Hühnercholera-bazillus, einigen Streptokokken und den allgemein als Kapselbakterien bezeichneten Arten (*Bac. pneumoniae* Friedländer, *Rhinosklerombazillus* usw.), treten im Tierkörper mehr oder weniger deutliche Kapseln auf, die bei den „Kulturbazillen“ nicht nachweisbar sind. Bei anderen, z. B. Typhusbazillen und Staphylokokken, beobachtet man nur ein Größer-, Plumper- und Dickerwerden. Es erscheint die Annahme durchaus berechtigt, daß diese im infizierten Organismus vor sich gehenden morphologischen und biologischen Veränderungen der Bakterien, die offenbar auch die in späteren Vorlesungen zu besprechende besondere Resistenz gegenüber den spezifischen Stoffen der Immunsere („Serumfestigkeit“) bedingen und *Bail* zu der Bezeichnung „tierische Bazillen“ (im Gegensatz zu „Kulturbazillen“) Veranlassung gaben, auf die Virulenz von großem Einfluß sind.

Durch besondere Fortzuchtungsverfahren kann die Virulenz einer Bakterienkultur bis zu einem gewissen Grade künstlich beeinflusst werden. Wenn pathogene Mikroorganismen dauernd nur auf künstlichen Nährmedien kultiviert oder gar absichtlich auf Nährböden übertragen werden, die ihnen nicht zusagen, mit Desinfizienten versetzt sind usw., so wird ihre Virulenz mehr oder weniger schnell abgeschwächt. Mittelst mehrfacher Passage einer Kultur durch den Körper empfindlicher Tiere kann man andererseits wieder eine Zunahme der Virulenz erreichen, ebenso bis zu einem gewissen Grade durch Züchtung auf Nährböden, die zusagende tierische Flüssigkeiten (Blutserum, Aszites usw.) oder Organextrakte enthalten. Welche Virulenz-Abschwächungs- und -Steigerungsmethoden bei den einzelnen Infektionserregern wirksam sind, wird in den einschlägigen Vorlesungen zu besprechen sein. Nicht nur die verschiedenen pathogenen Mikroorganismen, sondern auch verschiedene Stämme einer gleichen Art weisen in dieser Hinsicht oft große Verschiedenheiten auf.

Von anderen Autoren wird als wesentliche Vorbedingung der Virulenz das Vorhandensein bestimmter chemischer, eiweißartiger Körper in den Mikroben angesehen, die in Wechselwirkung mit dem lebenden Körper die Widerstandskräfte des Organismus lahmlegen. In einem anderen Kapitel wird die Wirkung dieser „Angriffstoffe“ („Aggressine“) kritisch behandelt werden.

Nach allem, was bisher auseinandergesetzt wurde, muß also der infizierende Krankheitskeim nicht nur mit dem zu infizierenden Organismus in Berührung kommen, sondern er muß nach Überwindung der sich ihm entgegenstellenden Hindernisse in das Gewebe eindringen, sich an der Eintrittspforte bzw. in ihrer Nähe oder in bestimmten Geweben vermehren und seine Gifte zur Wirkung bringen. Es folgt nun das erste Auftreten der für die jeweilige Infektion charakteristischen Krankheitserscheinungen nicht unmittelbar dem ersten Zusammentreffen von Krankheitserreger und Körperzellen. Es vergeht vielmehr eine gewisse Zeit, bis die infizierenden Keime die Widerstandskraft des Organismus überwunden und sich soweit vermehrt haben, daß entweder sie selbst oder ihre giftigen Produkte eine durch klinische Symptome sinnfällige schädigende Wirkung ausüben. Diese zwischen dem Eindringen der Erreger und dem Krankheitsausbruch gelegene Periode bezeichnet man als „**Inkubationszeit**“. Sie ist bei den einzelnen Infektionskrankheiten je nach den biologischen Eigentümlichkeiten der Erreger verschieden lang, schwankt aber auch bei einer und derselben Infektion in gewissen Grenzen, je nach der Menge des den Körper treffenden Infektionsstoffes, nach dessen Virulenz und nach den Widerstandskräften des infizierten Individuums sowie dem Ort der Infektion.

*Inkubations-
dauer.*

Der **Verlauf der Infektion** ist durch die Wirkungen bestimmt, welche die spezifischen Erreger im Organismus ausüben, und hängt von der Verbreitungsweise der letzteren bis zu einem gewissen Grade ab.

*Verlauf der
Infektion.*

Auch in dieser Beziehung können selbst für die gleiche Bakterienart allgemein feststehende Gesetze nicht aufgestellt werden, vielmehr kommen überall Verschiedenheiten zur Beobachtung, deren Ursachen wir keineswegs immer klar zu überblicken vermögen.

Was zunächst die Art und Weise anbetrifft, in der die Krankheitskeime ihre Wirkungen im Körper entfalten, so muß zwischen lokalen und allgemeinen Wirkungen unterschieden werden. Die ersteren sind als Reaktion des Gewebes in der Nähe der Eintrittspforte der Erreger anzusehen, die letzteren treten in Erscheinung, wenn die sich dort bietenden Hindernisse überwunden sind und der gesamte Organismus oder ein größerer Teil der Organe unter der Einwirkung des infektiösen Agens oder dessen Produkten steht.

Die Infektionserreger können in verschiedener Weise dem Körper schädlich werden. Zunächst vermögen sie im Gewebe, wo eine massenhafte Vermehrung der Keime stattfindet, als mechanisches Moment, als Fremdkörper zu wirken. So muß beispielsweise eine mechanische Wirkung als unausbleiblich angesehen werden bei schweren Fällen tropischer Malaria, in denen man oft die Kapillaren der lebenswichtigsten Gehirnabschnitte durch Parasiten total verstopft findet. Allein diese Wirkungsform tritt wohl nur selten als maßgebender Faktor auf, bei bakteriellen Infektionen des Menschen kommt sie kaum in Betracht. Die ausgesprochenen Krankheitsbilder der meisten Infektionen sind vielmehr auf die von den Erregern produzierten chemischen Stoffe — Toxine und Endotoxine — zurückzuführen, die entweder lokal bleibend oder aber im ganzen Körper zirkulierend ihre schädigenden Einflüsse entfalten. Von einer großen Anzahl der pathogenen Mikroorganismen wissen wir ja durch einwandfreie Untersuchungen, daß sie giftige Stoffwechselprodukte absondern und dadurch ihre tödliche Wirkung ausüben. In Tetanuskulturen tritt z. B. ein Gift auf, das sich schon frühzeitig von den Bakterienleibern isolieren läßt und, von diesen gesondert, die gleichen Wirkungen auslöst, wie die Tetanusbazillen selbst. Andere Erreger, z. B. der Typhusbazillus und der Choleravibrio, sezernieren zwar keine Toxine, sind aber in ihrer Leibessubstanz giftig. Sie wirken im Körper dadurch toxisch, daß sie zugrunde gehen, denn ihr Zerfall, der durch die bakteriziden Kräfte des Körpers andauernd unterhalten wird, macht die in ihren Leibern enthaltenen Giftstoffe (Endotoxine) frei. Auch bei den Krankheitskeimen, bei denen wir Giftwirkungen bisher nicht direkt nachweisen konnten, beispielsweise beim Milzbrandbazillus, muß man wohl dem Auftreten spezifischer Gifte oder fermentartig die Gewebsflüssigkeiten verändernder Stoffe die Hauptursache für die Krankheitserscheinungen und eventuell für den Tod des infizierten Organismus zuschreiben und annehmen, daß wir nur durch die Unzulänglichkeit unserer heutigen Untersuchungsmethoden vorläufig nicht die Bedingungen feststellen können, die im lebenden Organismus oder im Reagenzglase zur Bildung toxischer Stoffe notwendig sind. Es wird das um so wahrscheinlicher, als wir jetzt wissen, daß sogar tierische Parasiten, z. B. Eingeweidewürmer, Bandwürmer, Trichinen, Echinokokken, den Wirtsorganismus wesentlich durch ihre Gifte schädigen. Wenn wir sonach der Wirkung spezifischer Gifte eine große Bedeutung für die Allgemeinerkrankung des Körpers beizumessen haben, ist es doch für das Verständnis der Patho-

logie unerlässlich, auch die direkte Wirkung der Mikroorganismen auf die infizierten Gewebe nicht außer acht zu lassen. Am sinnfälligsten können diese Wirkungen auf Zellen bei Parasiten, die in Blutkörperchen oder Zellen schmarotzen, studiert werden.

Die **Ausbreitung** der einmal angesiedelten **Infektionserreger** im Körper kann nach verschiedenen Typen vor sich gehen, die aber auch hier wiederum nicht für jede Art eine konstante Eigentümlichkeit darstellen.

*Ausbreitung
der Erreger.*

Bei manchen Infektionen siedeln sich die Erreger nur in der unmittelbaren Umgebung ihrer Eintrittspforte an und bilden hier entweder lokale Herde (Staphylokokken im Furunkel, Streptokokken in Abszessen usw.) oder überschwemen von hier aus den Körper mit ihren Giften (z. B. Tetanusbazillen). Andere Mikroben dringen weiter von der Eintrittsstelle vor, werden aber in den nächstgelegenen Lymphdrüsen zurückgehalten und wuchern in ihnen weiter (z. B. Tuberkelbazillen bei Drüsentuberkulose). Wieder andere Infektionskeime wandern unaufhaltsam vorwärts, indem sie Schritt für Schritt sich neue, den bisher infizierten Bezirken benachbarte Gebiete erobern. Diese Ausbreitung in continuo finden wir beispielsweise sehr häufig bei Infektionen des Respirationstraktus, wo allmählich immer tiefer liegende Abschnitte des Epithelbezuges, vom Kehlkopf aus bis hinab zu den feinsten Bronchiolen, von der Krankheit befallen werden.

Weiterhin geschieht die Verbreitung der Infektion sehr häufig durch Metastasenbildung. Sobald die Erreger von der ersten Stätte ihrer Ansiedlung durch den Lymphstrom ins Blut gelangt sind, können sie auf dem Wege der Zirkulation in die entferntesten Körperorgane verschleppt werden und dort, wenn sie günstige Ansiedlungsbedingungen treffen, neue — sekundäre — Krankheitsherde erzeugen. Auf derartige Metastasenbildung sind z. B. die Roseolen beim Typhus zurückzuführen und die Gelenkaffektionen, die bei der Gonorrhöe so häufig auftreten. Manche in die Blutbahn gelangte Infektionserreger setzen sich mit Vorliebe an den Herzklappen fest und wuchern daselbst weiter. Durch Abstoßung infizierter Gewebsteile kommt es dann vielfach zur Bildung infektiöser Embolien. Daß auch mechanische Momente zur Metastasenbildung führen können, erhellt aus der Pathologie der infektiösen Lungenerkrankungen, bei denen der Strom der Inspirations- oder Expirationsluft die Erreger im Bronchialbaum nach den entferntesten Teilen der Lunge weitertragen kann.

Metastasen.

Als **Sepsis** bezeichnet man nach der Definition *Schottmüllers* denjenigen Zustand, bei dem sich innerhalb des Körpers ein Infektionsherd gebildet hat, von dem aus dauernd oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelangen, derart, daß durch diese Invasion subjektiv und objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden. Wenn die Infektionserreger sich in der Blutbahn vermehren, wenn das Blut also nicht nur vorübergehend Transportmittel, sondern für längere Zeit Vermehrungsstätte, gewissermaßen das Kulturmedium von Krankheitskeimen ist, liegt eine „**Septikämie**“ vor. Von „**Bakteriämie**“ dagegen sprechen wir nach dem Vorgange von *Kocher* und *Tavel*, wenn es sich um ein vorübergehendes Kreisen von Bakterien im Blute handelt. Wenn eine starke Ansammlung von weißen Blutkörperchen im zirkulierenden Blute erfolgt, wie sie namentlich bei Kokkeninfektionen vorkommt,

Sepsis.

spricht man von **Pyo-Septikämie**. In der menschlichen Pathologie werden die meisten Septikämien durch Streptokokken hervorgerufen, doch gibt es z. B. auch durch Staphylokokken, Pestbazillen, Milzbrandbazillen usw. bedingte Blutinfektionen.

Bei fast allen Infektionen, auch bei den scheinbar lokal bleibenden, findet in viel größerem Maße, als man früher annahm, eine Verbreitung der Erreger im Körper statt, und zwar oft schon in sehr frühen Stadien der Erkrankung. So kreisen die Syphilisspirochäten nicht nur beim experimentell infizierten Affen, wie das zuerst *Neisser* nachwies, sondern auch beim Menschen zeitweise im Blut. Die Ergebnisse der Salvarsantherapie und die Neurorezidive lassen keinen Zweifel, daß schon während des Primär- und Sekundärstadiums die Erreger durch das Blut an Nerven und bestimmte Gehirn- und Gefäßpartien transportiert werden. Das Gleiche gilt auch für Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken, die bei lokalen Erkrankungen (Erysipel, Pneumonie, Furunkel) fast stets im Blute kreisen.

Die hier besprochenen verschiedenen Verbreitungsarten sind nun nicht etwa für die einzelnen pathogenen Erreger in allen Fällen die gleichen, sondern es kann sich das Virus einer und derselben Krankheit je nach den besonderen Verhältnissen sowohl des Erregers (Wachstumsenergie, Menge, Virulenz), als auch des betroffenen Körpers (Widerstandskraft des Gesamtorganismus oder der einzelnen Gewebe, Eintrittspforten) auf verschiedene Weise ausbreiten. Im Tierexperiment läßt sich diese Behauptung unschwer durch Variation der Infektionsbedingungen beweisen, aber auch bei natürlichen Erkrankungen des Menschen findet sie oft Bestätigung. So kann der Gonokokkus, der sich auf zusagenden Schleimhäuten im allgemeinen in continuo ausbreitet, auch durch die Blutbahn verschleppt werden und so metastatische Herde, z. B. in den Gelenken oder an den Herzklappen, bilden; Streptokokken können lokal fortschreitende Erkrankungen (Erysipel), Metastasen und auch septikämische Infektionen hervorrufen.

Der zeitliche Verlauf und die Schwere der Infektion ist gleichfalls einerseits durch den Widerstand bedingt, den der Organismus dem eingedrungenen Feind gegenüber leisten kann, und andererseits durch die jeweilige Intensität, mit der die pathogenen Keime vorgehen. In letzterer Beziehung spielen die Eintrittspforten vielfach eine große Rolle. Es ist klar, daß bei allen Infektionen, die durch die Blutbahn im Körper ihre Ausbreitung nehmen, die Allgemeinerscheinungen um so schneller sich einstellen werden, je günstiger die Resorptionsverhältnisse liegen. Wir sehen deshalb im Tierexperiment Infektionskeime bei intraperitonealer oder gar intravenöser Einverleibung viel schneller wirken, als wenn wir selbst größere Mengen des gleichen Virus subkutan applizieren. Natürlich ist auch die Virulenz und vor allem die Menge der Infektionserreger von großer Bedeutung. Es wird hiervon ja in erster Linie abhängen, wie schnell die zur Auslösung der Krankheitserscheinungen notwendige Menge der schädlichen Stoffwechselprodukte im Körper aufgespeichert wird. Daß das klinische Bild je nach der verschiedenen Verbreitungsweise und Verbreitungsschnelligkeit der Erreger im einzelnen Falle sehr variieren kann, ist nach dem Gesagten wohl ohne weiteres einleuchtend.

Erscheinungen an der Eintrittspforte.

Wenden wir uns nun etwas spezieller den Wirkungen zu, welche die Infektionserreger im infizierten Körper ausüben! Nachweisbare **pathologische Veränderungen an der Eintrittspforte** rufen nicht alle Mikroorganismen hervor, wenn sie nicht in großen Mengen vor-

handen sind. Es ist bekannt, daß z. B. der Pestbazillus die Haut, die er durchwandert, unverändert läßt und erst in den nächstgelegenen Lymphdrüsen manifeste Krankheitserscheinungen hervorruft; die Tuberkelbazillen können die Schleimhaut durchdringen, ohne daß diese primär tuberkulös erkrankt. Aber dieses Fehlen jeglicher örtlicher Erscheinungen ist doch immerhin als Seltenheit zu betrachten. Bei den meisten Infektionen treten an der Eintrittspforte der Erreger ausgesprochene lokale Reaktionen auf, die zum Teil für die jeweilige Krankheit spezifische Merkmale bieten, wie z. B. sehr ausgesprochen bei der Syphilis. zum Teil aber auch das gewöhnliche Bild der Entzündung aufweisen. Da auch durch bakterienfreie Kulturfiltrate die gleichen örtlichen Erscheinungen hervorgerufen werden können, und da auch das Protoplasma harmloser Saprophyten, wenn es in größerer Menge einverleibt wird, entzündungserregend wirkt, so ist damit erwiesen, daß die Entzündungserscheinungen durch im Protoplasma enthaltene oder von ihm sezernierte Giftstoffe bedingt sind, die primär eine Nekrose gewisser Gewebszellen herbeiführen und dadurch den Boden für die Vermehrung der Bakterien bereiten. Die Entzündungserscheinungen können alle möglichen Formen bieten, von der serösen und fibrinösen Entzündung an bis zu den schwersten gangränösen Prozessen und bis zur Bildung von entzündlichen Granulationsgeschwülsten. Eine sehr häufige Entzündungsform, die nicht nur an der Eintrittspforte, sondern auch sonst überall im Körper durch pathogene Mikroorganismen hervorgerufen werden kann, ist die Eiterung. Sie entsteht dadurch, daß die Infektionserreger oder ihre Toxine positiv chemotaktisch wirken, d. h. die Leukozyten anziehen. Ein und derselbe Mikroorganismus ruft nun aber nicht stets die gleiche Entzündung hervor, sondern es können je nach der Menge und der Virulenz der Erreger, besonders aber auch nach der anatomischen Beschaffenheit des betroffenen Gewebes verschiedene lokale Reaktionszustände eintreten. So z. B. entstehen durch Streptokokken hier seröse Exsudate, dort fibrinöse, dort wieder citrige Entzündungen.

Die lokalen Erscheinungen sind vielfach als Ausdruck der Abwehrmaßregeln aufgefaßt worden, durch die sich der Körper nach Möglichkeit der eingedrungenen Keime zu entledigen sucht. *Metschnikoff* und seine Schüler schreiben bekanntlich den Leukozyten die ausschlaggebende Rolle bei der Vernichtung eingedrungener Keime zu und haben ihre scharfsinnigen Deduktionen durch umfangreiche Experimentalstudien zu stützen gesucht; andere Forscher wollen dagegen den bakteriziden Körpersäften, auch ohne Mitwirkung zellulärer Elemente, mindestens die gleiche Bedeutung zugeschrieben wissen. Auf Grund der neueren Forschungen über die Opsonine und Bakteriotropine, auf die an anderer Stelle näher eingegangen werden soll, muß man wohl beiden Anschauungen eine Berechtigung zuschreiben und die Phagozytose der Infektionserreger auf eine kombinierte Wirkung der weißen Blutzellen und der diese in spezifischer Weise beeinflussenden Serumstoffe zurückführen. Wie dem auch sei, es steht fest, daß in Entzündungsherden die bakterienfeindlichen Kräfte des Organismus den Kampf gegen die eingedrungenen Schädlichkeiten aufnehmen und in der Tat auch vielfach Infektionsprozesse am Fortschreiten hindern, also örtlich begrenzen. Deshalb ist es aber noch nicht angängig, jede lokale Reaktion lediglich als Abwehrreaktion des Gesamtorganismus gegen die Weiterverbreitung der Infektion aufzufassen. Denn es gibt, wie sich im Tierversuch unschwer beweisen läßt, Fälle, in denen starke lokale Reaktionen als Ausdruck einer allgemeinen Immunität angesehen werden müssen, und wo umgekehrt bei Abwesenheit eines derartigen Immunitätsgrades trotz örtlicher Erscheinungen die Infektion rapide fortschreitet.

Von wesentlicher Bedeutung für den Verlauf der Infektion kann die Beschaffenheit des Gewebes sein, in dem sich die Krankheit zuerst entwickelt. Ein Beispiel bieten infizierte Wunden, deren Ränder

gequetscht oder durch ätzende Substanzen etc. zur Nekrose gebracht sind. Manche Bakterien können nur in solchen halb abgestorbenen Geweben Gifte erzeugen und dann besonders schwere Infektionen hervorrufen. In besonders sinnfälliger Weise hat sich der Einfluß der Gewebsbeschaffenheit für die während des Weltkrieges beobachteten Infektionen zeretzter Wunden mit den toxigenen Saprophyten gezeigt, die zur Entstehung der Gasphlegmone führen. Diese anaëroben Bakterien können sich in Wunden, deren Ränder und Umgebung gesundes, nicht wesentlich geschädigtes Gewebe aufweist, nicht ansiedeln. Sobald aber z. B. durch Granatsplitter die Weichteile und namentlich die Muskeln in der Umgebung der Wunde im weiteren Umfange geschädigt oder gar ihrer Blutzufuhr beraubt und zur Nekrose gebracht werden, siedeln sie sich in den toten oder halbtoten Geweben an und sind dann durch stärkste Vermehrung allmählich in der Lage, ihre Giftwirkung zu entfalten und mittelst derselben in die umgebenden Gewebe, ja ins Blut vorzudringen. Im Kriege wird die Ansiedlung der an mitgerissenen Kleiderfetzen, an Erdpartikelchen usw. haftenden Keime bzw. ihrer Sporen in den Wunden auch deshalb namentlich begünstigt, weil die Wundversorgung, die im Frieden nach ähnlichen Verletzungen fast immer baldigst erfolgen kann, infolge der Kampfhandlungen häufig erst verspätet vorgenommen wird. Die Anstrengungen und Strapazen des Krieges wirken als allgemein disponierendes Moment neben der lokalen Disposition mit.

Auch der normale anatomische Zustand der Gewebe ist nicht belanglos, denn vielfach wird der Verlauf der Infektion durch die Struktur des Gewebes beeinflusst. Infektionen verlaufen z. B. bei Stichwunden ganz anders, wenn die infizierenden Bakterien in sehr dichte und wenig vaskularisierte Gewebe, z. B. Sehnen oder Knorpel etc., eingebracht werden, als wenn sie nur in der Haut und den Unterhautbindesubstanzen haften. Gelangen die Infektionserreger direkt in die blutreichen inneren Organe, z. B. die Milz, so gestalten sich die Verhältnisse anders, als in weniger blutreichen Organen.

Bei vielen Infektionserregern, namentlich solchen aus der Gruppe der Protozoen, ist die Anpassungsfähigkeit an die ungünstigen Verhältnisse des Organismus durch die Forschungen von *Ehrlich* geklärt worden. Die Protozoen, z. B. Trypanosomen, können sich an die körperföindlichen Substanzen, wie sie wenig empfängliche Tiere besitzen, allmählich gewöhnen; manche Arten passen sich sogar recht rasch an. Auch bei den Bakterien liegen, wie die Versuche mit Tierpassagen beweisen, ähnliche Verhältnisse vor, z. B. bei Streptokokken, Pneumokokken u. a. Diese Anpassung der Mikroorganismen steht in innigstem Zusammenhang mit der Virulenz. Wir verstehen nun auch, warum so außerordentlich viele Spielarten von Infektionserregern entstehen können, die nicht nur verschiedene Virulenz, sondern auch andere biologische Differenzen aufweisen. Manche Mikroorganismen erwerben gleichzeitig mit dieser Anpassung an bestimmte Tierarten die Fähigkeit, Kapseln zu entwickeln, oder zeigen anderweitig zweckentsprechende Änderungen, die auch in morphologischen Unterschieden Ausdruck finden können.

Gift-
wirkungen
der Erreger.

Die **Allgemeinerscheinungen**, die im Gefolge aller schwereren Infektionen auftreten und das klinische Krankheitsbild hauptsächlich charakterisieren, werden in erster Linie bedingt durch die Giftstoffe

der Infektionserreger, die im Körper kreisen und nun auf sehr entfernt liegende, für die jeweiligen Toxine besonders empfängliche Organe ihre schädigende Wirkung ausüben können. Man kann das Vorhandensein von Bakteriengiftstoffen im Blute bei Infektionskrankheiten unter Umständen durch das Tierexperiment nachweisen. So gelingt es z. B. durch Injektion geringer Mengen des Blutes von schwer tetanuskranken Tieren, Mäusen eine tödliche Tetanusvergiftung beizubringen; ebenso kann das typische Bild, welches im Tierkörper durch Diphtherietoxin hervorgerufen wird, bei Meerschweinchen durch Injektion von Organextrakten an Diphtherie verstorbenen Menschen experimentell erzeugt werden. In beiden Fällen kommen lebende Infektionserreger nicht in Frage.

Aber das Kreisen der Bakteriengifte im Blute und in den Säften genügt an und für sich nicht, um die charakteristischen allgemeinen Erscheinungen einer Infektion hervorzurufen, sondern das Gift muß an empfängliche Organe, und zwar an die Zellen, die der eigentliche Angriffspunkt der Gifte sind, gebunden werden. Die flüssigen Bestandteile des Blutes und der Lymphe werden von den meisten Bakterien und Protozoen sowie deren Giften nicht wesentlich verändert. *Ehrlich* wies nach, daß das Toxin mittelst einer haptophoren Gruppe an bestimmte Zellen, die passende Gegengruppen bieten, zunächst verankert werden muß. Daß eine solche Bindung zwischen Gift und Gegengift in den empfänglichen Organen tatsächlich stattfindet, läßt sich experimentell beweisen, ein Versuch, auf den wir noch bei der Besprechung der Antitoxine zurückkommen werden. Erst wenn eine solche Bindung erfolgt ist, tritt die spezifische Wirkung des Giftes ein; sie bleibt aber aus, wenn ein Organismus keine Zellen mit Affinitäten für das Toxin besitzt, d. h. wenn er unempfindlich ist. Bei Tauben z. B., die mit Tetanussporen infiziert werden, tritt, obwohl in ihrem Blute Tetanustoxine in großen Mengen kreisen, keine Erkrankung auf, weil im Zentralnervensystem dieser Tiere keine passenden Rezeptoren für das Toxin vorhanden sind.

Aus den soeben besprochenen Tatsachen und theoretischen Erwägungen geht nun hervor, daß der Nachweis der spezifischen Bakterientoxine im Blut und in den Körpersäften nicht immer gelingen wird. Die Bindung des Giftes an die Zellen erfolgt meist sehr rasch. Der Eintritt von Krankheitserscheinungen nach der Aufnahme des Giftes in den Zellen ist bei den einzelnen Infektionskrankheiten verschieden und auch von Einfluß auf die Dauer der Inkubationszeit. Für letztere ist es zweifellos von Bedeutung, ob eine starke Ansammlung des Giftes in den giftempfindlichen Zellen notwendig ist, damit Symptome zutage treten; ferner spielt die Art, wie die Bindung der Gifte an den Zellen erfolgt, und welche Teile der Organe bzw. Zellen geschädigt werden, eine Rolle bei der Dauer der Inkubation. Das im Blute zirkulierende Gift wird meistens sofort von den mit Affinitäten ausgestatteten Zellen abgefangen. Wenn das Gift bereits an die Zellen im Organismus gebunden ist, wird es sich in solchen Fällen, in denen kein Überschuß an Gift vorhanden ist, nicht mehr im Blute feststellen lassen; nur bei sehr schweren Infektionen, bei denen der Körper fortwährend von neugebildeten Toxinmengen überschwemmt wird, kann der Nachweis möglich sein. Es werden dann

bei manchen Krankheiten auch größere Toxinmengen mit dem Urin ausgeschieden.

Der Nachweis spezifischer Giftstoffe und ihrer Wirkungen im Tierkörper ist bekanntlich noch keineswegs bei allen pathogenen Mikroorganismen gelungen, aber immerhin ist man sehr wohl berechtigt, aus den Erfahrungstatsachen, die uns das nähere Studium des Diphtherie- und des Tetanusgiftes an die Hand gegeben hat, hier weitgehende Analogieschlüsse auch für andere Infektionen zu ziehen. Anders, als durch Toxinwirkung läßt sich z. B. das typische Krankheitsbild der Milzbrandinfektion gar nicht erklären. Obwohl hier oft Milzbrandbazillen nur in geringer Zahl im Organismus aufzufinden sind, muß eine ständige Giftproduktion seitens der Erreger angenommen werden. Wir sind mangels geeigneter Methoden nur noch nicht in der Lage, diese Toxine in ähnlicher Weise, wie dies bei dem Diphtheriegift möglich ist, in vitro darzustellen und in ihrer Wirkungsweise zu verfolgen. Auch bei anderen Infektionen ist in vitro der Nachweis der in vivo sicher die Ursache von Krankheit und Tod bildenden Gifte nicht gelungen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß derartige, in künstlichen Kulturen bisher nicht darstellbare Gifte im kranken Körper durch Wechselwirkung von Bakterien und lebenden und absterbenden Zellen bzw. aus deren Eiweißstoffen unter Mitwirkung von fermentartigen Körpern gebildet werden und daß hierbei vielleicht auch physikalisch-chemische Veränderungen der Zellprodukte durch die Bakterien mit eine Rolle spielen. Jedenfalls ist die Auffassung berechtigt, daß jede Infektion eine spezifische Intoxikation zur Folge hat, die dem Krankheitsbild ihr besonderes Gepräge gibt und in ihren Folgeerscheinungen von den übrigen Symptomen nicht abgrenzbar ist.

Die Art der Allgemeinreaktionen ist naturgemäß bei den verschiedenen Infektionen keineswegs auch nur annähernd gleich. Es leuchtet ein, daß je nach dem Sitze des hauptsächlichsten Krankheitsherdes, nach der Ausbreitung des Prozesses, nach der Wirkungsart und nach den jeweiligen besonderen Eigentümlichkeiten der Erreger und ihrer Gifte und ferner auch nach der Resistenz, die der Körper der Infektion entgegenzusetzen vermag, die vielseitigsten Kombinationen und verschiedenartigsten Krankheitsbilder entstehen können.

Fieber.

Als die zunächst klinisch am meisten in Erscheinung tretende Allgemeinerscheinung ist das **Fieber** bekannt, das fast allen Infektionen eigentümlich ist. Es ist zwar nicht gesagt, daß in allen Stadien und in jedem Falle einer Infektionskrankheit die Körperwärme der Erkrankten erhöht sein muß — die Tuberkulose und andere chronische Infektionskrankheiten beispielsweise verlaufen oft lange Zeit ohne Fiebererscheinungen —, aber jeder pathogene Mikroorganismus kann Fiebererscheinungen auslösen, und der Fieberverlauf ist auch vielfach als Index für das Fortschreiten oder den Ablauf des Infektionsprozesses verwertbar.

Seit das Studium des Fiebers Kliniker und Experimentalforscher beschäftigt hat, sind zahllose Arbeiten über die Ursache und Bedeutung des Fiebers entstanden, namentlich seit den grundlegenden Arbeiten von *Johannes Müller*, *Wunderlich* und *Liebermeister*. Lange haben in der klinischen Medizin die Anschauungen von *Liebermeister* Geltung gehabt, daß die Infektionserreger zum großen Teil durch das erzeugte Fieber als solches schädlich wirken, und daß es wesentlich die

Hyperthermie sei, die die Organe und den Gesamtorganismus bei den Infektionsprozessen schädigten. Die Untersuchungen über die Störung des Stoffwechsels bei Fieber und der Wärmeregulierung beim infektionskranken Menschen haben wenig zur Klärung des Problems beigetragen. Viel anregender für die Forschung waren die Versuche über die Wirkung lebender und abgetöteter Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte an Tieren. Sie führten zunächst allerdings zu Auffassungen, die heutzutage allgemein aufgegeben sind. Das gilt z. B. für eine Anzahl Untersuchungen von *Rogers* u. a., die im Blut von Fieberkranken ein besonderes Gift, das Pyrotoxin, durch Tierversuche nachgewiesen haben wollen. Schon hier zeigte sich, worauf von *Krehl* hingewiesen ist, daß die Experimente über Fiebererscheinungen an Tieren keine verallgemeinerten Schlüsse auf den Menschen zulassen. Es ist nicht gelungen, einwandfrei nachzuweisen, daß die im Blut kreisenden pyrogenen Substanzen wirklich vom Körpereweiß abgespalten werden und von den durch Bakterien gelieferten und in ihnen enthaltenen, Fieber erzeugenden Substanzen verschieden sind. Es ist ferner noch nicht gelungen, auf chemischem Wege die verschiedenen fiebererzeugenden Substanzen, die in die Gruppe der Protalbumosen gehören, von einander zu trennen oder chemisch rein darzustellen. Solche Untersuchungen besitzen um so weniger Bedeutung, als bekannt ist, daß fast alle verschiedenen eiweißartigen, aus dem Protoplasma stammenden Substanzen eine Temperaturerhöhung herbeiführen, wenn sie als körperl- oder blutfremde Stoffe auftreten. Trotz dieser negativen Ergebnisse ist gerade durch diese Untersuchung die Forschung in die Bahnen gelenkt, in denen sie sich heute bewegt.

Das Fieber ist der Ausdruck einer Störung in der Wärmeregulierungsvorrichtung des Körpers und hauptsächlich die Folge einer Schädigung des Wärmezentrums durch Gifte. Namentlich zu Beginn des Fiebers ist die Wärmeabgabe des Organismus infolge der durch Verengung der Hautgefäße bedingten mangelhaften Wasserverdunstung der Haut vermindert. Da die Wärmeproduktion unter dem Einfluß des Infektionsprozesses, vor allem infolge toxischer Wirkungen, sehr gesteigert ist, entsteht ein Mißverhältnis zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe. Auf der Höhe des Fiebers tritt zwar eine vermehrte Wärmeabgabe ein, aber diese genügt nicht zur Entfernung der gesamten, übermäßig gebildeten Wärme. Erst bei der Entfieberung, wenn die Ursache für die Schädigung des Wärmezentrums und die vermehrte Wärmebildung beseitigt ist, erfolgt durch vermehrte Wärmeabgabe ein Absinken der Temperatur, und zwar vielfach unter Schweißbildung ein kritischer Wärmeabfall. Die Temperatur sinkt nach größeren Fieberattacken fast stets unter die Norm, die 37°C in der Achselhöhle, 37.5°C im Mastdarm nicht überschreitet. Bei sogenanntem lytischem Temperaturabfall pflegt die Wärmebildung gleichmäßig mit einer vermehrten Abgabe langsam abzunehmen.

Das Fieber und ebenso der Infektionsprozeß bedingen einen erhöhten Eiweißzerfall, der durch Beschleunigung von Herz- und Atemtätigkeit noch vermehrt wird. So kommt es, wenn das Fieber längere Zeit besteht und gleichzeitig die Nahrungsaufnahme herabgesetzt ist, zur Verbrennung des Körperfettes und zum Aufbrauch des Körpereißes. Die Schädigungen der Organe und Gewebe durch das Fieber sind aber viel geringer und harmloser, als die von dem infektiösen Agens direkt und indirekt durch Giftwirkung bedingten Veränderungen.

Daß das Fieber in unmittelbarstem Zusammenhange mit der Anwesenheit von Infektionserregern im Organismus steht, läßt sich experimentell sehr leicht beweisen. Wir sehen bei Tieren, die wir künstlich mit Bakterienreinkulturen infizieren, Fiebererscheinungen auftreten, und ebenso stellen sich beim Menschen Steigerungen der Temperatur ein,

wenn wir ihm, wie es z. B. bei Schutzimpfungen geschieht, pathogene Bakterien einverleiben. Dieselben Erfahrungen lehren uns aber auch, daß es zur Auslösung von Fieber nicht der Anwesenheit lebender Mikroorganismen bedarf, sondern daß abgetötete Bakterienleiber die gleichen Erscheinungen verursachen. Über die näheren Ursachen des Zustandekommens des Fiebers sind wir trotz zahlreicher Untersuchungen, die zur Klärung dieser Frage dienen sollten, bisher noch völlig im unklaren. Wir wissen nicht, ob die Giftstoffe der Bakterien, die entweder von ihnen sezerniert oder durch ihr während jeder Infektion stattfindendes Zugrundegehen im Körper frei werden, selbst das fiebererzeugende Agens sind, oder ob das letztere erst in den Körpergeweben durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien, ähnlich wie durch Enzyme, aus dem Körpereweiß entsteht. Die letztere Anschauung hat in neuerer Zeit *Friedberger* wieder zur Geltung zu bringen versucht. Er will das infektiöse Fieber und auch mehrere andere Infektionserscheinungen durch die Wirkung eines einheitlichen, aus den Erregern unter dem Einfluß der Körpersäfte abgespaltenen Giftstoffes, des sog. Anaphylatoxins, erklären. Nach den Untersuchungen von *Kruse* sowie *Wassermann* und *Keysser* entbehren die Behauptungen *Friedbergers* der Beweiskraft, sie sind jedenfalls zur Erklärung des Fiebers bei der Infektion nicht ausreichend.

Auch die Fragen, ob die pyrogenen Substanzen für alle Infektionserreger die gleichen sind und welche chemische Konstitution sie besitzen, sind noch keineswegs geklärt. Von *Buchner* wurde den Proteinen, von *Matthes*, *Krehl* u. a. den Albuminen eine ursächliche Bedeutung zugeschrieben, aber alle diesbezüglichen Forschungen haben zu einem einwandfreien Ergebnis nicht geführt. Wir wissen, daß die Injektion aller eiweißartigen Substanzen, die man aus lebenden Zellen gewinnt, unter Umständen Temperatursteigerungen im Körper hervorrufen kann, haben aber bisher keine Berechtigung, irgendwelche spezifische Giftstoffe der Infektionserreger allein als Ursache des infektiösen Fiebers anzusehen.

Bedeutung
des Fiebers.

Die Bedeutung des Fiebers bei Infektionen hat man früher teleologisch als Abwehrreaktion des Körpers angesehen, und man hat auch experimentell zu beweisen gesucht, daß die erhöhten Körpertemperaturen den Erregern gegenüber entwicklungshemmend oder gar bakterizid wirken sollten. Aber diese Anschauung und ihre experimentellen Stützen können heute einer strengen Kritik nicht mehr standhalten. Wir müssen vielmehr auch hier zugeben, daß unsere Erkenntnis den im Organismus sich abspielenden komplexen Vorgängen noch nicht gefolgt ist und wahrscheinlich mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden auch nicht folgen kann. Allgemeingültige Gesetze für das Wesen des Fiebers bestehen wahrscheinlich nicht, und man darf seine Entstehung und Bedeutung nicht an Tieren allein studieren, die sich im Vergleich zum menschlichen Organismus gerade in dieser Beziehung ganz verschieden verhalten, sondern man muß den kranken Menschen zum Ausgangspunkt derartiger Untersuchungen machen. Im Tierversuche fehlt nicht nur selten die Schädigung der Infektionserreger durch künstlich erzeugtes Fieber, sondern es wirkt die Hyperthermie sogar begünstigend auf die Vermehrung der infizierenden Mikroben, genau wie eine künstlich erzeugte Abkühlung, von der wir wissen, daß sie die Resistenz herabsetzt.

Beim Menschen tritt das die Infektion begleitende Fieber bekanntlich in sehr verschiedenen, für einzelne Krankheiten typischen Formen in Erscheinung, bei der experimentellen Infektion des Tieres dagegen finden wir so prägnante Unterschiede nicht. Für jede Infektionskrankheit muß das Wesen des Fiebers besonders studiert werden. Aus der vergleichenden Betrachtung der bei verschiedenen Krankheiten gesammelten Tatsachen geht deutlich hervor, daß es nicht bei allen Infektionen einheitlich wirkende Substanzen sind, die das Fieber erzeugen. Wie könnte man sonst beispielsweise die so charakteristisch verschiedenen Typen des Malariafiebers deuten, wie könnte man es erklären, daß bei Mischinfektionen durch den sekundär hinzutretenden Krankheitskeim die Fieberkurve so deutlich beeinflusst wird! Die fiebererzeugenden Substanzen sind eben voneinander verschieden und haben teilweise geradezu spezifische Charaktere. Zum Teil ist das Fieber sicher als Indikator bzw. als eine Teilerscheinung der Abwehrreaktion des Körpers aufzufassen, denn gerade bei schwersten Infektionen, gegen die sich der Organismus nicht mehr zu wehren vermag, sehen wir anstatt einer Erhöhung eine Erniedrigung der Körperwärme eintreten. Wir haben hier also ein gleiches Verhalten, wie es im Tierversuch bei der Injektion von Bakteriengiften nachweisbar ist: auch hier folgt der Einverleibung kleiner Giftmengen eine Temperaturerhöhung, während durch große Dosen subnormale Temperaturen hervorgerufen werden. Wir wissen ferner aus dem Tierexperiment, daß das Auftreten spezifischer Schutzstoffe, deren Bildung wir durch Einführung bestimmter Infektionserreger in den Organismus anregen können, von Fiebersteigerungen begleitet ist, und können daher annehmen, daß auch im infektiös erkrankten Menschen die Bildung der Schutzstoffe einen Ausdruck im Fieber findet als Begleiterscheinung außerordentlich rasch gesteigerter Arbeitsleistung des Körpers. Weiterhin haben wir wohl den Zerfall zahlreicher Erythrozyten, der im Tierversuch Fieber bedingt und bei vielen Infektionen nachgewiesenermaßen in erheblichem Umfange durch Hämolysine bzw. Hämatoxine vor sich geht, bei der Erklärung des Zustandekommens des Fiebers zu berücksichtigen. Wie *Noguchi* nachwies, läßt sich Fieber durch Einspritzung von spezifischen Hämolysinen oder durch Hämatoxine (Schlangengift) bei Tieren erzeugen. Auch Zerfallsprodukte von weißen Blutzellen, die durch Toxine aufgenommener Mikroben geschädigt sind und zugrunde gehen, können solche fiebererzeugende Substanzen liefern.

Bei Malaria sehen wir, daß der Ausbruch des Fiebers direkt mit dem Entwicklungsgang der Parasiten im Zusammenhang steht. Wenn die Vermehrung der Parasitengenerationen durch Chinin verhindert wird, bleibt auch das Fieber aus, obwohl die Parasiten im Blute weiter existieren. Die Giftwirkung der Malariaparasiten, das geht aus dieser Tatsache hervor, ist an gewisse Entwicklungsstadien gebunden; sie erfolgt vor allem bei der Teilung. Also auch die biologischen Faktoren der Infektionserreger sind ein maßgebender Punkt. Daß auch der jeweilige Zustand des invadierten Gewebes nicht ohne Einfluß auf die Fieberentstehung sein kann, lehrt uns das Wesen der Tuberkulinreaktion, die beim Vorliegen junger tuberkulöser Herde ganz anders ausfällt, als bei alten tuberkulösen Prozessen.

Nach diesen Darlegungen, welche die für die Fieberentstehung in Betracht kommenden Faktoren wohl sicher nicht völlig erschöpfen, ist also das infektiöse Fieber als ein sehr komplexer Vorgang anzusehen, dessen Ursachen sehr verschiedener Art sind und über dessen Zustandekommen wir nur wenig wissen.

Leuko-
zytose.

Eine augenfällige Veränderung, die im Gefolge vieler Infektionen im Organismus in Erscheinung tritt, ist die **Vermehrung der Leukozyten** im Blut. Wir finden eine solche bei den weitaus meisten infektiösen Prozessen des Menschen und sehen im Gegensatz dazu eine Verminderung der weißen Blutzellen nur beim Typhus, bei Masern, bei Malaria und bei nicht lokalisierter Sepsis.

Über das Zustandekommen der infektiösen Leukozytose sind auf Grund zahlreicher Experimentalstudien verschiedene Theorien aufgestellt worden, die aber alle nur sehr wenig befriedigend sind und deshalb wohl nicht immer das für den kranken Menschen Richtige treffen, weil wir im Tierexperiment nicht die im infektionskranken Menschen vorliegenden Verhältnisse in der Weise, wie es zur Beurteilung dieser Fragen nötig wäre, nachahmen können. Bei der künstlichen Infektion der Tiere finden wir beispielsweise fast stets zunächst eine auffallende Verminderung der weißen Blutzellen im zirkulierenden Blut. Der Grund hierfür liegt in der plötzlichen Überladung des Organismus mit den schädlichen Stoffen der Erreger, wodurch die Tätigkeit der die Leukozyten bildenden Organe lahmgelegt wird. Bei dem an einer Infektionskrankheit leidenden Menschen dagegen treffen wir eine derartige Hypoleukozytose fast niemals im Beginne der Krankheit an. Schon daraus geht hervor, wie vorsichtig man oft mit der Verallgemeinerung der aus den Ergebnissen des Tierexperimentes gewonnenen Erfahrungen für die menschliche Pathologie sein muß.

Die in der Inkubationszeit bei manchen Infektionen zu beobachtende Leukopenie wird von *Löwitt* als Folge des durch die Mikroben oder ihre Gifte bedingten Zerfalles der weißen Blutzellen aufgefaßt. Die aus den zerfallenden Leukozyten frei werdenden Stoffe geben nach *Löwitt* dann den Reiz für die Neubildung der Leukozyten in Milz und Knochenmark und für ihren Übertritt in das Blut (Leukozytose) ab. Die meisten Autoren sind heute der Ansicht, daß die Vermehrung der Leukozyten, die im Gefolge der Infektionen im Blut oder an der örtlichen Infektionsstelle auftritt und als „entzündliche Leukozytose“ bezeichnet wird, durch chemotaktische Einflüsse seitens der Mikroorganismen bzw. deren Gift hervorgerufen wird. Diese letzteren locken durch chemische Reize die in den blutbildenden Organen befindlichen Leukozyten in die Blutbahn an (positive Chemotaxis) oder stoßen sie bei den erwähnten Infektionen, die mit Hypoleukozytose einhergehen, ab (negative Chemotaxis). In erster Linie kommen bei diesen Vorgängen die polynukleären Leukozyten in Betracht, und zwar meist nur die neutrophilen, seltener auch die eosinophilen. Eine Beteiligung der Myelozyten ist von einigen Autoren für die Diphtherie und für die Pneumonie konstatiert worden.

Über die Bedeutung, die dem vermehrten oder verminderten Auftreten der weißen Blutzellen für den Verlauf der Infektionen, die Vernichtung der Infektionsstoffe in den Geweben, Organen und im Blut zukommt, sind übereinstimmende Ansichten noch nicht erzielt worden. Im Vordergrund der Theorien steht die Lehre *Metschnikoffs*, der bekanntlich in der Leukozytose einen Verteidigungsvorgang des Organismus sieht und den Ausgang der Krankheit wesentlich von der Zahl und Energie der die Mikroorganismen vernichtenden weißen Blutzellen („Phagozyten“) beeinflußt glaubt.*)

Bemerkt sei hier noch, daß auch in differentialdiagnostischer und prognostischer Beziehung die Vermehrung oder Verminderung der Leukozyten bei Infektionskrankheiten Verwertung gefunden hat. In ersterer

*) Auf die wichtigsten Punkte der „Phagozytentheorie“ *Metschnikoffs* wird in dem Kapitel „Immunität und Schutzimpfung“ näher eingegangen werden.

Hinsicht ist eine Hyperleukozytose in typhusverdächtigen dunklen Infektionsfällen gegen die Diagnose „Abdominaltyphus“ verwertbar; bei der Erkennung perityphlitischer Abszesse und sonstiger Eiterungen im Abdomen ist der Befund vermehrter weißer Blutzellen ein heute wohl allgemein anerkanntes Hilfsmittel. Prognostisch hat man beispielsweise bei der Pneumonie das Ausbleiben einer ausgesprochenen Leukozytose als ungünstig angesehen.

Bezüglich der morphologischen Verhältnisse bei Leukozytose seien nur die wichtigsten Tatsachen kurz mitgeteilt. Auf diesem Gebiete haben uns die Arbeiten von *Ehrlich* und *Lazarus*, in denen die Trennung einer aktiven von einer passiven Leukozytose befürwortet wird, die Orientierung erleichtert. Die aktive Leukozytose entsteht durch die Einwanderung der aktiver Bewegung fähigen Zellen in die Blutbahn, während als passive nur eine solche zu verstehen ist, bei der die Zellen ohne selbständige Eigenbewegung rein mechanisch, passiv in die Blutbahn eingeführt werden. Bei der passiven Leukozytose wird also im Blut eine Vermehrung der einer Bewegung nicht fähigen Lymphozyten gefunden, während bei aktiver Leukozytose die mobilen, polynukleären Zellen in der Mehrzahl vorhanden sind. Bei den Infektionsprozessen spielt nun, wie *Ehrlich* und *Lazarus* nachwiesen, die aktive Leukozytose die größte Rolle. Hierbei sind die polynukleären Elemente häufig so vermehrt, daß sie bis 90% aller im Blute befindlichen weißen Blutkörperchen ausmachen. Auch die bei den meisten Entzündungen auftretenden Produkte, wie Eiter, Exsudat usw., sind nach diesen Autoren als Analogon einer aktiven Leukozytose aufzufassen, da auch hier wie im Blut die polynukleären Elemente fast allein vorhanden sind. *Ehrlich* und *Lazarus* teilen die aktive Leukozytose in folgende Untergruppen ein:

a) polynukleäre Leukozytosen

1. „ neutrophile Leukozytose
2. „ eosinophile „

b) gemischte Leukozytose mit Beteiligung körnerführender mononukleärer Elemente, Myelozyten.

Bei Fieber ist fast stets eine polynukleäre neutrophile Leukozytose vorhanden. Mit dem Abfall des Fiebers pflegt auch die polynukleäre Leukozytose abzuklingen, es findet sich dann im postfebrilen Stadium meist die eosinophile Leukozytose.

Über die biologische Bedeutung der Leukozytose haben uns vor allen Dingen die Arbeiten von *Metschnikoff* über die Leukozytose sowie die Arbeiten von *Wright*, *Neufeld*, *Densy* über die Bakteriotropine und Opsonine Aufschluß gegeben. Die frühere Anschauung, daß die Abtötung der Infektionserreger allein durch die Leukozyten erfolgt, ist sicher nicht mehr aufrecht zu erhalten, wie bei Besprechung der „Immunität“ ausführlich auseinandergesetzt werden wird.

Aber mit der Hyper- und Hypoleukozytose sind die Blutveränderungen, die wir im Gefolge von Infektionskrankheiten vielfach auftreten sehen, noch nicht erschöpft. Wir finden oft auch schwere **Anämien** sowie Verminderung des Hämoglobingehaltes und müssen diese Erscheinungen auf die spezifisch hämolytischen Gifte zurückführen, die zahlreichen Infektionserregern eigen sind. Die Hämolsine bzw. Hämotoxine sind erst in neuerer Zeit eingehender studiert worden und sollen in einem anderen Kapitel dieses Buches noch ausführlicher besprochen werden. Aber auch die Schädigung und Erschöpfung der blutbildenden Organe kann mit bei der Herabsetzung der Zahl der Blutzellen und des Hämoglobingehaltes der Blutkörperchen beteiligt sein.

Anämie.

Auch der **Milztumor**, der ein konstantes Symptom vieler Infektionskrankheiten bildet, wird nach den heutigen Anschauungen mit dem durch Hämolysinwirkung auftretenden massenhaften Untergang der Blutzellen erklärt, deren Zerfallsprodukte in der Milz aufgespeichert werden. Neben dieser Erklärung muß allerdings auch wohl berücksichtigt

Milzschwellung.

werden, daß in der Milz für die zugrunde gegangenen Erythrozyten gleichzeitig neue Blutzellen gebildet werden, und daß auch die Bildung der spezifischen Schutzstoffe, die nach einwandfreien experimentellen Untersuchungen zum Teil in der Milz entstehen, die gesteigerte Funktion dieses Organs und damit auch seine größere Blutfülle und Hyperplasie erklärt.

*Organ-
schädigun-
gen.*

Durch viele Infektionserreger bzw. deren Gifte werden auch **Schädigungen der Nieren** bedingt, deren Funktion außerdem durch das Fieber und die dabei gebildeten, zum Teil toxischen oder regelwidrigen Stoffwechselprodukte schon beeinträchtigt ist. Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß die Nieren bei Überlastung des Blutes mit Giften, diese zu eliminieren bestrebt sind und gerade deshalb so häufig erkranken. Damit steht das Auftreten von febriler Albuminurie und Nephritis bei Infektionen, z. B. beim Scharlach, in Zusammenhang. Auch Ansiedlung von Bakterien in den Nieren, z. B. in Form kleinster infektiöser Emboli, wird häufig beobachtet, so bei Typhus, Sepsis usw., wodurch das Erscheinen der Infektionserreger im Urin erklärlich wird.

Die pathogenen Mikroorganismen und deren Gifte haben auch **nachteilige Wirkungen auf die Ernährungsvorgänge** in den einzelnen Organen. Sie können hier parenchymatöse und wohl auch amyloide Degeneration bedingen. Ferner sind die mannigfachen **Störungen im Gebiete des Nervensystems** hier zu erwähnen, die im Gefolge bestimmter Infektionen auftreten. Nicht nur bei jenen infektiösen Erkrankungen, bei denen das Virus eine besondere Affinität zum Nervensystem hat (Tetanus, Lyssa usw.), sondern bei allen Infektionskrankheiten können schwere Affektionen des Gehirns, des Rückenmarks und auch der peripheren Nerven auftreten, die als Giftwirkungen zu deuten sind. Über das nähere Wesen dieser Affektionen sind wir noch nicht genauer orientiert, da prägnante, anatomisch nachweisbare Veränderungen nur sehr selten (z. B. bei Dysenteriegiftwirkung) gefunden werden. Auch funktionelle Störungen des nervösen Apparates entstehen in den mannigfaltigsten Formen.

*Erbliche
Übertragung
von
Infektions-
krankheiten.*

Von größter Bedeutung ist die Frage der **erblichen Übertragbarkeit von Infektionskrankheiten**. Sie hat zu allen Zeiten die Ärzte eingehend beschäftigt und ist auch heute noch nicht völlig spruchreif, wenn auch die früheren übertriebenen Anschauungen über die Bedeutung der Vererbung für die Entwicklung von chronischen Krankheiten infektiöser Natur durch die exakten Untersuchungen der Neuzeit wesentlich geklärt worden sind. Die Rolle der Vererbung bei Tuberkulose und Syphilis wird in den einschlägigen Kapiteln eingehend erörtert. Das Wort „Vererbung“ sollte für die Übertragung der Infektionserreger von den Eltern auf die Frucht überhaupt nicht angewandt, sondern für die biologischen Vorgänge reserviert werden, die mit der Kontinuität des Keimplasmas verknüpft sind.

Als allgemein gültig kann folgendes erwähnt werden: Eine erbliche Übertragung von Krankheitserregern könnte entweder durch die Keimzellen der Eltern, also durch das Ei oder die Spermatozoen, erfolgen — **germinale Infektion** —, oder aber von der Mutter aus auf dem Wege des plazentaren Blutkreislaufes — **plazentare Infektion**.

Eine *germinale Infektion* durch das Ei ist bisher nur bei gewissen Protozoeninfektionen der Arthropoden nachgewiesen worden. Auf die Verhältnisse des Säugetiereies aber, das sich nach Bau und Entwicklung vom Insektenei so wesentlich unterscheidet, können, wie *v. Wassermann* und *Keysser* mit Recht betonen, aus diesen Feststellungen keinerlei Rückschlüsse gezogen werden. Trotz zahlreicher Tierversuche konnte niemals ein einwandfreier Beweis dafür erbracht werden, daß eine Übertragung bekannter Infektionserreger durch die mütterliche Eizelle stattfinden kann. Ebenso liegen die Verhältnisse bezüglich des väterlichen Sperma. *Gärtner* erzeugte experimentell bei Kaninchen und Meerschweinchen Hodentuberkulose und verfolgte genauestens das Schicksal der Jungen, die mit dem tuberkelbazillenhaltigen Sperma dieser Tiere gezeugt waren. Niemals konnte er trotz zahlreicher Versuche in den Früchten Tuberkelbazillen nachweisen. Auch andere Autoren konnten sichere Anhaltspunkte für die Vererbung der Tuberkulose durch das Sperma tuberkulöser Menschen oder Tiere nicht erbringen. Ebensowenig gelang dies bezüglich der Leprabazillen und der Syphilisspirochäten.

Eine *plazentare Übertragung von Infektionserregern* dagegen ist möglich. Daß die Syphiliserreger von der Mutter auf plazentarem Wege auf die Frucht übergehen können, ist allbekannt und auch für die Kaninchensyphilis bereits festgestellt (*Uhlenhuth*). Auch der Tuberkelbazillus kann auf diese Weise zweifellos auf die Nachkommenschaft einer tuberkulösen Mutter übertragen werden, wenn dies auch nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen nur bei sehr vorgeschrittener Tuberkulose der Mutter, bei der auch die Plazenta spezifisch erkrankt ist, vorkommt. Plazentare Übertragungen der Erreger sind weiterhin beobachtet worden bei Lepra, Milzbrand, Pneumonie, Typhus, Variola und Rotz. Einige Autoren halten auch die plazentare Vererbung der Lyssainfektion für möglich.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die erbliche Übertragung der Infektionskrankheiten auch nicht annähernd die Bedeutung hat, die man ihr früher zuschrieb, und daß sie gegenüber der postuterinen Infektion vollständig zurücktritt.

Die Vererbung einer besonderen Disposition wird bei der Tuberkuloseinfektion vielfach angenommen. Wir werden bei der Besprechung dieser Krankheit darauf zurückkommen.

Im Beginne dieses Kapitels hatten wir die Bedingungen kennen gelernt, die erfüllt sein müssen, wenn ein Mikroorganismus für den Menschen oder für das Tier infektiös wirken soll. Wir müssen nunmehr noch kurz auf die Frage eingehen, wie weit die **Wirkungen der einzelnen Krankheitserreger als spezifisch anzusehen** sind und welche Beweise wir für ihre Spezifität besitzen.

Die historische Entwicklung der Spezifitätslehre der ansteckenden Krankheiten, die in ihren Anfängen bis in die ältesten Zeiten zu verfolgen ist und durch die fortschreitende Erkenntnis und die daraus folgenden Änderungen der Anschauungen eines der interessantesten Kapitel in der Geschichte der Medizin bildet, ist bereits früher kurz besprochen worden.

Als der eigentliche wissenschaftliche Begründer der Lehre von dem wohlcharakterisierten konstanten Verhalten der pathogenen Mikroorganismen muß *Robert Koch* gelten, der uns zuerst die exakten

Das
Spezifitäts-
gesetz in der
Mikro-
biologie.

Methoden an die Hand gab, nach denen wir Bakterien aus jedem beliebigen Material isolieren und reinzüchten und ihre Lebensbedingungen und Lebensäußerungen im Reagenzglas und im Tierkörper näher studieren können. Mit diesen Methoden ist es gelungen, eine große Anzahl von Spaltpilzen scharf voneinander zu trennen, und mit ihnen konnten auch die mannigfachen Angriffe, die gegen die Artverschiedenheit und Konstanz der pathogenen Keime immer wieder unternommen worden sind, zurückgewiesen werden. Es wurde eine ganze Reihe von wohlcharakterisierten Krankheitserregern festgestellt, die sich auch nach vielfacher Umzüchtung auf künstlichen Nährmedien in ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften sowie in ihrem färberischen Verhalten immer gleich blieben und auch im Tierversuch stets die gleichen Wirkungen zeigten.

Lange Zeit sind gegen das Gesetz der strengen Spezifität der Krankheitserreger erbitterte Kämpfe geführt worden, die auch in den Ergebnissen falscher Experimente anscheinend eine Stütze fanden. Namentlich war es *Nägeli*, der eine unbegrenzte Variabilität der Bakterien verfocht und behauptete, daß ein und derselbe Mikroorganismus im Verlaufe der Generationen morphologisch und biologisch verschiedene Formen annehmen und je nach den äußeren Bedingungen bald harmlos sein, dann aber unter gewissen, noch unbekannten Bedingungen bald Typhus, bald Cholera usw. erzeugen könne. Es sollte experimentell bewiesen sein, daß der in der Natur weit verbreitete und völlig harmlose Heubazillus sich durch akkommodative Züchtung unter besonderen Verhältnissen in den gefährlichen Milzbrandbazillus umzüchten lasse. Aber alle diese Ergebnisse wurden unwiderleglich als Trugschlüsse erkannt und mußten vollständig fallen gelassen werden.

Wir können jetzt, wo wir beispielsweise die Erreger der Pest und des Aussatzes kennen, dank den Ergebnissen der experimentellen Forschung diese Krankheiten genau studieren und sehen, daß sich die Wirkungen ihrer Erreger immer gleich bleiben und daß sie in klinischer und epidemiologischer Beziehung auch heute noch dieselben Erscheinungen zeigen, die sie, nach den alten Überlieferungen zu schließen, auch vor Jahrhunderten und Jahrtausenden aufgewiesen haben.

Die pathogene Wirkung und die infektiösen Eigenschaften der meisten Mikroorganismen sind, was die Allgemeinerscheinungen oder Lokalveränderungen betrifft, spezifisch. Es lag daher nahe, zu fragen, ob die spezifisch-infektiöse Wirkung der pathogenen Bakterien auf der Bildung spezifischer Giftstoffe im Tierkörper beruht, und weshalb unter den vielen Arten von Mikroorganismen, die es gibt, nur so wenige für Menschen und Tiere pathogen sind, d. h. die Fähigkeit besitzen, in die Gewebe des Körpers einzudringen und sich dort unter Erzeugung von Krankheitsprozessen, welche oft den Tod herbeiführen, zu vermehren. Verschiedene Forscher, so vor allen *Kruse* und *Bail*, wollten die spezifisch-infektiösen bzw. spezifisch-pathogenen Wirkungen durch die Annahme besonderer Stoffe erklären, die *Kruse* mit dem Namen „Lysine“ belegte, *Bail* als „Aggressine“ bezeichnete. Mittelst dieser Stoffe sollen die Mikroorganismen die bakterienfeindlichen Kräfte des Organismus überwinden können. Nur diejenigen Mikroorganismen, welche solche Stoffe erzeugen, sind imstande, sich im Tierkörper zu vermehren. Wie an anderer Stelle auseinandergesetzt ist, sind nun allerdings die „Aggressine“ nicht besondere, nur im Tierkörper erzeugte Stoffe, die zur Erklärung für die spezifische Virulenz und die spezifische Infektiösität der pathogenen Mikroben dienen könnten, sondern sie sind nach der Annahme der meisten Forscher nichts weiter als die wohlbekannten

Endotoxine der Bakterien. Die zum experimentellen Nachweis der Aggressine angestellten Versuche liefern also ein neues Material für die Annahme des Vorkommens von spezifischen Giften, und zwar spezifischen Endotoxinen, die zugleich die spezifisch-pathogene Wirkung (Virulenz und Infektiosität) der pathogenen Mikroorganismen erklären.

In engem Zusammenhang mit der Frage der Spezifität steht diejenige der Pathogenität und damit wieder die von der Variabilität der Arten. Man hat angenommen, daß die spezifische Eigenschaft gewisser Bakterienarten, infektiös zu sein — eine Eigenschaft, die unter den zahllosen Arten von Bakterien nur einer ganz verschwindend kleinen Anzahl zukommt — auf eine Anpassung dieser wenigen Arten an den Tierkörper, für den sie pathogene Eigenschaften besitzen, zurückzuführen sei. Aber zunächst muß man feststellen, daß es bisher noch nicht gelungen ist, harmlose Saprophyten durch dauernde Züchtung im Tierkörper und Übertragung von Tier zu Tier („Tierpassagen“) zu infektiösen Krankheitserregern heranzuzüchten. Derartige Versuche sind aber angestellt worden z. B. zur Widerlegung der Angaben über die Umzüchtung des Heubazillus in den Milzbrandbazillus. Zwar ist es bei Anwendung größter Dosen und geeigneter Einverleibung möglich, Tiere auch mit harmlosen Saprophyten zu töten (z. B. Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion großer Mengen von Heubazillen), aber nie ist es bisher gelungen, Saprophyten, wie z. B. die Heubazillen, so durch Tierpassagen oder auf andere Weise umzuzüchten oder anzupassen, daß sie spontan infektiöse Eigenschaften für eine Tierart annehmen und nun auch ohne weiteres Zutun diese Eigenschaften unter verschiedenen äußeren Bedingungen weiter bewahren. Das haben aber die Erreger der endemischen und epidemischen Infektionskrankheiten, die eigentlichen pathogenen Mikroorganismen im engeren Sinne, durch Jahrhunderte getan trotz aller Versuche, durch Änderung der äußeren Bedingungen ihnen ihre Eigenschaft zu nehmen, Menschen und Tiere in der spezifischen Weise krank zu machen. Da nun aber viele echte Infektionserreger als Saprophyten außerhalb des menschlichen Körpers leben und sich vermehren können, ohne im mindesten ihre infektiösen Eigenschaften zu verlieren, so haben wir in dieser spezifischen Eigenschaft, infektiös zu sein, also keine ontogenetisch erworbene, sondern eine in vieltausendjährigem Entwicklungsgang phylogenetisch entstandene vor uns. Für die Ursache dieser Erscheinung haben wir bis jetzt noch keine genügende Erklärung. Bei Berücksichtigung dieser Tatsache wird es verständlich, daß einige Krankheiten, als deren Ursache wir heute Bakterien kennen gelernt haben, wie z. B. der Aussatz, seit Jahrhunderten und Jahrtausenden ihre pathogenetischen Eigenschaften biologisch konstant bewahrt haben, was aus dem klinischen Verlaufe und der Epidemiologie dieser Krankheiten zu schließen ist.

Die Anschauungen über die Konstanz spezifischer Eigenschaften drohten eine Zeit lang sich um so verwickelter zu gestalten, als im Laufe der Zeit dank den überaus fleißigen Untersuchungen der Bakteriologen mit Hilfe des Tierversuchs einige wichtige Tatsachen gefunden waren, die scheinbar der Spezifitätslehre der Bakterien widersprachen. Einmal hatte man die Erreger verschiedener Krankheiten, z. B. Diphtheriebazillen, Choleravibrionen, Streptokokken usw., auf den Schleimhäuten oder in den Sekreten der Körperhöhlen anscheinend ganz gesunder

*Beziehungen
von Patho-
genität und
Variabilität
zur Spezi-
fizität der
Mikroben.*

*Scheinbare
Wider-
sprüche gegen
die Spezi-
fizitätslehre.*

Menschen gefunden. Zweitens hatten die Prüfungen der aus den Krankheitsprodukten isolierten Erreger im Tierversuch ergeben, daß die Pathogenität der Bakterien keineswegs eine konstante Größe, sondern großen Schwankungen unterworfen ist. Die Schwankungen können tatsächlich so weit gehen, daß die aus Krankheitsprodukten reingezüchteten Bakterien zuweilen bei experimenteller Prüfung für Versuchstiere so gut wie gar nicht pathogen sind. Wir wissen jetzt, daß das Vorkommen von pathogenen Bakterien bei Gesunden, ohne daß die Träger solcher Infektionserreger zu erkranken brauchen, durch die natürliche Immunität, durch Resistenz und mangelnde Disposition der betreffenden Individuen erklärt werden kann. Und die Virulenzschwankungen pathogener Bakterien sind in neuerer Zeit bereits zu eingehend studiert, um als Grund gegen die Spezifität eines Krankheitserregers angeführt werden zu können. Man kann eben heute infektiöse Eigenschaften eines Bakteriums und einen bestimmten Virulenzgrad oder eine Pathogenität für bestimmte Tierarten nicht mehr als alleinige differentialdiagnostische Merkmale von entscheidender Bedeutung auffassen, weil man durch die spezifischen Immunitätsreaktionen und Serum-Differenzierungsverfahren (Agglutinine, Bakteriolyse, Antitoxine) in die Lage versetzt ist, zu zeigen, daß Virulenz und Pathogenität den spezifischen Bakterien vorübergehend oder dauernd verloren gehen können, ohne daß diese ihre spezifischen Affinitäten (Chemismus) ändern. Für diesen spezifischen Chemismus ist aber die Immunität (Antigen- oder Serumreaktion) das feinste Reagens, nicht die pathogene Wirkung als solche oder die Fähigkeit, infektiöse Prozesse zu erzeugen. Diese letztere ist großen Schwankungen unterlegen (Virulenzschwankungen), sie kann vorübergehend, ja dauernd verschwinden, während die Fähigkeit, z. B. ein spezifisch-bakteriolytisches oder spezifisch-agglutinierendes Serum zu erzeugen, bei denselben Bakterien erhalten ist, die ihre Giftigkeit oder Infektiosität verloren haben.

Experi-
mentelle Be-
weise des
Spezifitäts-
gesetzes.

Besonders prägnante Beweismittel erwuchsen der strengen Spezifitätslehre später durch die Arbeiten *R. Kochs*, die zur Auffindung des Tuberkulins führten. Es stellte sich heraus, daß durch dieses aus Kulturen des Tuberkelbazillus gewonnene Präparat selbst bei Injektion äußerst geringer Mengen in fast jedem Organismus, der tuberkulöse Veränderungen bietet, ausgesprochene Reaktionen ausgelöst werden, daß aber im gesunden Körper oder bei Erkrankungen, die nicht durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen sind, selbst durch wesentlich höhere Dosen eine ähnliche Wirkung nicht erzielt wird. Diese Erscheinung, die hier als ihrem Wesen und ihrer allgemeinen Bedeutung nach bekannt vorausgesetzt werden darf und später noch bei der Besprechung der Tuberkulose eingehend zu würdigen sein wird, kann nur so gedeutet werden, daß das Tuberkulin Gifte enthält, die auf tuberkulöse Gewebe spezifisch wirken. Diese Gifte sind nur den Bazillen der Tuberkulosegruppe eigen, aus denen das Tuberkulin hergestellt ist. Aus keinen anderen Bakterienarten lassen sich Präparate gewinnen, die auch nur annähernd in dieser Weise den tuberkulösen Organismus beeinflussen.

Wenn wir somit im Tuberkulin ein Beweismittel haben, wie die Stoffwechselprodukte und Gifte eines Mikroorganismus streng spezifisch bei derjenigen Infektion wirken, die durch eben diesen Krankheitserreger bei Menschen oder Tieren verursacht ist, so wurden noch weitere un-

trüglische Beweise für die Spezifität der Bakterien durch die **Immunitätsforschungen** erbracht, die mit so großem Eifer von allen Seiten aufgenommen wurden und die uns so zahlreiche und wichtige Aufschlüsse über bisher dunkle Gebiete der Infektionslehre gegeben haben. Wir werden in später folgenden Kapiteln in den Antitoxinen, Bakteriolytinen, Agglutininen, Präzipitinen, Bakteriotropinen und den komplementverankernden Stoffen voneinander verschiedene Körper als Reaktionsprodukte des Organismus auf die Infektion näher kennen lernen. Diese Antikörper, die nach Vorbehandlung mit einer bestimmten Bakterienart im Körper entstehen, sind durchaus spezifisch, d. h. sie wirken nur gegenüber derjenigen Bakterienart, die bei der Immunisierung verwandt wurde und demnach zu ihrer Entstehung Veranlassung gab. Ein Tetanusantitoxin z. B. wirkt nur gegenüber dem vom Tetanusbazillus sezernierten Gift, ein Choleraserum löst im Tierkörper nur Cholera vibrios auf usw. Die Spezifität dieser Antikörper ist eine so strenge, daß sie, wie wir sehen werden, für die Diagnostik uns unschätzbare Dienste leisten und die zuverlässigsten Mittel sind, wenn es gilt, im Bakteriensystem sich besonders nahestehende Arten voneinander zu trennen. Für die Differenzierung der Choleraerreger von den choleraähnlichen Vibrios z. B. haben sich die Immunitätsreaktionen als die einzigen Merkmale erwiesen, die jeden Irrtum ausschließen und allen sonstigen, die morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten berücksichtigenden Untersuchungsmethoden bei weitem überlegen sind. Und wenn die bei der Immunisierung entstehenden Antikörper derartig spezifisch sind, so ist damit natürlich der Beweis geliefert, daß auch die Mikroorganismen, die den Tierkörper zu ihrer Bildung anregen, durchaus artverschieden, d. h. streng spezifisch sind.

Die *Ehrlichsche* Theorie liefert uns die beste Erklärung für diese Vorgänge der Spezifität bei aktiver wie passiver Immunisierung. In Übereinstimmung mit der passiven Immunisierung und der Wirkung der Antikörper sind auch die Vorgänge der aktiven Immunisierung ganz spezifisch, wie im Kapitel „Immunität“ auseinandergesetzt wird. Durch die aktive Immunisierung mit den Antigenen werden die bindenden Gruppen bestimmter Zellen und Zellenkomplexe in Freiheit gesetzt. Die Spezifität der Infektionserreger wird unserem Verständnis insofern näher gerückt, als nach *Ehrlichs* Theorie die chemischen Gesetze, deren Regelmäßigkeit schon bekannt ist und sich durch Formeln und Gleichungen ausdrücken läßt, zur Erklärung der Vorgänge herangezogen werden. An dieser Tatsache wird auch dadurch nicht gerüttelt, daß es bisher trotz aller Bemühungen nicht gelungen ist, spezifische Antigene, d. h. Stoffe der Infektionserreger, die Träger der Spezifität bei der Infektion und Erzeugung der Antikörper sind, frei von Beimengungen, in streng chemischem Sinne rein darzustellen.

Ist durch die Einführung der Rezeptoren das Problem der Spezifität auf den biologisch-chemischen Bau der Antigene zurückgeführt, so ist damit zugleich ausgedrückt, daß im chemischen Sinne absolute Spezifität nicht existiert, weder bei den Antigenen, noch bei den Antikörpern. Denn die Antikörper sind nur spezifisch monotrop, d. i. in allen Affinitäten eingepaßt für diejenigen Antigenrezeptoren, mit denen sie hergestellt sind. Da nun aber gewisse chemische Stoffe eiweißartiger Natur, z. B. gewisse Proteine, bei vielen

*Erklärung
der Spezi-
fizi-
tät mit
Hilfe der
Ehrlich-
schen
Theorie.*

oder allen Bakterien vorkommen, so werden ebensowenig spezifisch monotrope Antikörper im chemischen Sinne vorhanden sein, wie es vorläufig Antigene gibt, die nur je einen spezifischen Stoff enthalten. Erst die chemische Reindarstellung der Antigene wird hier Wandel schaffen. Aber in der Praxis ist trotz dieser theoretischen Einwände und Einschränkungen der spezifische Charakter der Immunitätsreaktionen im biologischen Sinne gewahrt. Es liegt dies daran, wie *H. Sachs* sagt, „daß trotz des mehrfachen Vorkommens gleicher Rezeptorentypen die einzelne Art doch einen wesentlichen Teil des Rezeptorenapparates in quantitativ so ausgesprochen spezifischem Maße besitzt, daß ein für die Zwecke der Praxis in der Regel hinreichend spezifisches Gepräge resultiert. Da der Masse der vorhandenen Rezeptoren auch der Antikörpergehalt des korrespondierenden Immunserums entspricht, so gelingt es leicht, bereits durch Verdünnung der einen oder anderen Komponente die Verhältnisse so zu gestalten, daß in praktischer Hinsicht die Reaktion eine spezifische wird. Daher ergibt sich auch als allgemeines Prinzip für die serodiagnostischen Methoden, daß es sich um quantitative, nicht um qualitative Verfahren handelt. In methodologischer Hinsicht ist es daher eine der wichtigsten Forderungen bei der experimentellen spezifischen Diagnostik, die Bedingungen durch quantitative Abstufungen derart zu gestalten, daß die Reaktion praktisch spezifisch wird.“ Statt „praktisch“ wäre mit ebensolchem Rechte der Ausdruck „biologisch“ für die Spezifität der Reaktion gerechtfertigt.

Ein neuer Gesichtspunkt für die Beurteilung der Spezifitätsprobleme, soweit sie mittelst serologischer Reaktionen gelöst werden können, ist durch die von *Kuhn* beobachteten Erscheinungen der Paragglutination (s. Vorlesung „Agglutinine“) sowie die von *Weil* und *Felix* entdeckte Tatsache der Agglutination einer *Proteus*art, des *Bac. X₁₉* (s. Vorlesung „Fleckfieber“), durch Fleckfieberserum gewonnen. Diese Befunde sprechen aber nur scheinbar gegen die Spezifität der Immunitätsreaktionen in obigem Sinne und stellen nur Ausnahmen von der Regel dar, für deren Erklärung die theoretischen Vorstellungen von *Ehrlich* von Nutzen sind. Die noch nicht völlig abgeschlossenen Forschungen über das Wesen der Paragglutination, für die in den Gruppenagglutinationen schon gewisse Analogien vorlagen, können das Gesetz von der Spezifität der Arten nicht erschüttern. Man muß bei der Bewertung derartiger Phänomene auch stets an die *de Vriessche* Mutationslehre denken.

Die Spezifität der Anaphylaxie.

In den letzten Jahren hat die Lehre von der Spezifität der Infektionserreger neue Bereicherungen erfahren durch die Untersuchungen über Anaphylaxie, die an anderer Stelle dieses Werkes ausführlich besprochen werden. Aus den dort gemachten Darlegungen wird ohne weiteres verständlich, warum auch die Überempfindlichkeit, soweit sie für die Infektionskrankheiten in Frage kommt, einen außerordentlich spezifischen Charakter trägt. Denn alles, was für die Eiweißkörper und eiweißähnlichen Substanzen der Zellen höherer Tiere und Pflanzen bezüglich der Anaphylaxie gilt (s. 12. Vorlesung), hat nach *Friedberger*, *Kraus* und *Dörr* u. a. auch für die Zellen der Bakterien Geltung. Es sind offenbar eiweißartige, neben den Toxinen in den Bakterien und Protozoen vorhandene Substanzen, auf welche die durch Infektionsprozesse bedingte Überempfindlichkeit zurückgeführt

werden muß. Die spezifisch sensibilisierend wirkenden Stoffe der Bakterien sind höchstwahrscheinlich mit den Antigenen der Präzipitine identisch. Die Spezifität dieser Vorgänge wird daher ohne weiteres verständlich, wenn man alles das in Rechnung zieht, was über die Spezifität und Entstehung von Antikörpern und die dabei in Frage kommenden Bindungsgesetze im Sinne der *Ehrlichschen* Theorie sowie über die Beziehungen von Immunität und Anaphylaxie mitgeteilt wird. Es sind immunochemische Vorgänge von höchster Spezifität, die bei der Anaphylaxie eine Rolle spielen. Darüber kann kein Zweifel bestehen, trotzdem wir eine Reindarstellung dieser Stoffe in chemischem Sinne bis jetzt ebensowenig erreichen konnten, wie bei antigen wirkenden Substanzen der Bakterien, die zur Gewinnung der wohldefinierten Antikörper — der Bakteriolyse, Agglutinine usw. — führen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Gesetze der Spezifität und Konstanz der Infektionserreger auch trotz der Anerkennung neuerer Forschungsergebnisse, die nur scheinbar ihnen zuwiderlaufen, sich aber biologisch durch Mutation oder Variation oder Anpassung erklären lassen, noch weiter bestehen. Die Spezifität und Konstanz der Spezies bleiben auch dann erhalten, wenn neue Spielarten, Rassen oder Typen der Mikroorganismen auftreten. Gerade die Verfeinerung unserer Untersuchungsmethoden hat uns gezeigt, daß die die Biologie beherrschenden Gesetze von der Erhaltung, Vererbung und Konstanz der Spezies auch für die Mikroorganismen Geltung haben. Trotz vielfach festzustellender quantitativer Unterschiede, trotz Anpassung, Mutation und Variation, trotz Verlustes des einen oder anderen Artmerkmals, wodurch zum Teil ganz verschiedene Phänotypen der Spezies entstehen können, bleibt die Spezifität der Mikroorganismen im weitesten Umfange im Sinne der *Kochschen* Lehre als Konsequenz der Kontinuität des Keimplasma erhalten. Das beweisen die Immunitätsreaktionen, deren Verhalten so außerordentlich konstant ist, daß sie als die Grundpfeiler der Spezifitätslehre betrachtet werden können. Auch für die Mikroorganismen gilt die Lehre von der Kontinuität des Keimplasma, deren große Rolle in der Vererbungslehre und Biologie der Metazoen immer mehr erkannt wird.

Die neueren Forschungen auf diesem Gebiete liefern nur eine Bestätigung der allgemein anerkannten Grundgesetze und lassen es selbstverständlich erscheinen, daß bisher die Entstehung neuer pathogener Spezies aus saprophytischen Mikroorganismen nicht beobachtet worden ist, und daß es bisher nicht gelungen ist, echte pathogene Arten aller ihrer Speziesmerkmale zu berauben. Wirklich neue, d. h. nicht im Keimplasma prädisponierte Merkmale können nicht entstehen, wie bei Besprechung der Mutation, Anpassung und Variation erörtert wird. Ein Verlust aller Artmerkmale, einschließlich der antigenen Funktionen, ist bisher nie beobachtet worden, wenn auch ein oder mehrere Speziesmerkmale gelegentlich gleichzeitig, meist durch adaptive Degeneration, verloren gehen können.

Literatur.

- Löffler*, Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bakterien. Leipzig 1887.
Hentle, Pathologische Untersuchungen, Berlin 1840, und: Handbuch der rationellen Pathologie, Bd. 2, Abt. 2. Braunschweig 1853.

- Ehrenberg*, Die Infektionstierchen als vollkommene Organismen. Leipzig 1838.
Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, Bd. 1—3. Breslau 1872—1883.
Kern, *Cohns* Beiträge, Bd. 2, 1876—1877.
Nägeli, Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten. München 1877.
Pasteur, Abhandlungen in den Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 1865—1886.
Semmelweis, Die Ätiologie des Kindbettfiebers. Budapest, Wien, Leipzig 1861.
Spallanzani, Physikalische und mathematische Abhandlungen. Leipzig 1769.
Billroth, Untersuchungen über die Vegetationsform der *Coccobacteria septica*. Berlin 1874.
v. Baumgarten, Lehrbuch der patholog. Mykologie. Braunschweig 1886.
Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig, L. Thieme, 1894.
R. Koch, Die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Mitt. a. d. kais. Gesundheitsamte, Bd. 1, 1881.
Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1896.
Abel, Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von der Infektion, Immunität und Prophylaxe. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 1, 1912.
v. Wassermann und *Keysser*, Wesen der Infektion. — Erbliche Übertragung von Infektionskrankheiten. Ebenda.
Kolle, Spezifität der Infektionserreger. Ebenda.
Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Gustav Fischer, 1902.
Fränkel, Grundriß der Bakterienkunde. Berlin 1887.
Klein, Micro-Organismus and disease. London, Mc Millan & Comp., 1896.
Müller, Vorlesungen über Infektion und Immunität. 5. Aufl. Jena, G. Fischer, 1917.
-

6. VORLESUNG.

Misch- und Sekundärinfektionen.

Jeder Mikroorganismus, der als Erreger einer spezifischen Infektionskrankheit festgestellt worden ist, kann für sich allein nach einer bestimmten Inkubationszeit die Krankheit auslösen. Soweit eine Züchtung der Mikroben und die Verfolgung ihrer pathogenen Wirkungen im Tierversuch möglich ist, ist der Beweis für diese Behauptung durch Experimente mit Reinkulturen oft genug einwandfrei erbracht worden, und für die Infektionen, mit deren Erregern wir nicht in der Weise experimentieren können, gilt zweifellos das gleiche. Wenn nun dementsprechend sehr häufig in den spezifischen Krankheitsprodukten die Erreger „in Reinkultur“, wie man sich ausdrückt, nachweisbar sind, so werden doch in vielen Fällen neben den spezifischen Keimen andere Mikroorganismen gefunden: die spezifischen Erreger der primären Infektion sind mit anderen Mikroorganismen vergesellschaftet. Man kann diese letzteren allgemein als Begleitbakterien oder Begleitmikroorganismen bezeichnen.

*Wesen der
Misch- und
Sekundär-
infektionen.*

Es ist hierbei zunächst noch die Frage offen gelassen, ob es sich um eine eigentliche Mischinfektion oder um eine sekundäre Infektion handelt. Zwischen beiden besteht ein wesentlicher Unterschied. Unter einer **Mischinfektion** im engeren Sinne können wir nur einen solchen Prozeß verstehen, bei welchem mit dem Erreger der eigentlichen Infektionskrankheit zu gleicher Zeit oder annähernd gleichzeitig andere Bakterien eindringen. Eine **Sekundärinfektion** dagegen liegt vor, wenn zunächst ein pathogener Mikroorganismus mehr oder weniger lange Zeit allein das Feld behauptet, die für ihn typischen pathologisch-anatomischen Veränderungen hervorruft und den Verlauf der Krankheit bestimmt und erst später, nachdem örtliche und allgemeine Schädigungen eingetreten sind, sich sekundär andere Mikroorganismen hinzugesellen, die nun ihrerseits das Krankheitsbild je nach dem Grade ihrer Vermehrungsfähigkeit, der Giftbildung usw. mit beeinflussen. Es ist ohne weiteres klar, daß bei der Mischinfektion im Gegensatz hierzu von vornherein eine Beeinflussung des örtlichen und allgemeinen Krankheitsprozesses und der damit in Zusammenhang stehenden klinischen Symptome, pathologisch-anatomischen Veränderungen usw. durch die zu gleicher Zeit mit den eigentlichen Infektionserregern eingedrungenen Bakterien stattfindet. Sehr häufig werden die Begriffe Misch- und Sekundärinfektion allerdings nicht auseinandergehalten, und

*Unterschiede
zwischen
beiden.*

es ist in der Tat in vielen Fällen überhaupt unmöglich, z. B. bei akut verlaufenden Infektionskrankheiten, zu unterscheiden, ob die Begleitbakterien zu gleicher Zeit mit den Infektionserregern oder zeitlich nach ihnen eindringen, ob also eine Mischinfektion oder eine Sekundärinfektion vorliegt.

Zustandekommen.

Die Mischinfektion kann auf zweierlei Weise zustande kommen. Entweder sind in dem infizierenden Material außer dem primären Infektionserreger andere pathogene Keime vorhanden, sodaß dann die verschiedenen infektiösen Spezies zusammen eindringen — z. B. bei Splittern, die mit Tetanus- und Eitererregern behaftet sind —, oder aber, und das ist das häufigere, es kommt die Mischinfektion dadurch zustande, daß das Gewebe an der Eintrittspforte, durch welche die Erreger einer spezifischen Infektionskrankheit in den Körper eindringen, bereits pathogene Keime beherbergt. So entsteht z. B. bei der Diphtherie und beim Scharlach die Mischinfektion. Hier dringen gleichzeitig mit den spezifischen Erregern Streptokokken ein, die bisher in latenter (saprophytischem?) Zustände auf der Schleimhaut der Rachenorgane vegetierten.

Bei der Sekundärinfektion werden durch den primären Infektionsprozeß Eingangspforten für neue Spezies dadurch geschaffen, daß Gewebsschädigungen mit Nekrose, Gewebszerfall und Geschwürsbildung oder Epithelverluste gesetzt werden.

Für das Zustandekommen sowohl der Misch- wie der Sekundärinfektion ist aber nicht allein die lokale Schädigung durch die eigentlichen Infektionserreger von Bedeutung, sondern in vielleicht ebenso hohem Grade die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Gesamtorganismus durch die Ansiedlung und Giftwirkung der primär infizierenden Spezies. Diese Schädigung findet vielleicht schon während der Inkubationszeit der Primärinfektion statt.

Differenzierung.

In vielen Fällen ist es beim Nachweis mehrerer Spezies in einem vom kranken Menschen stammenden Material sehr schwer oder gar unmöglich, zu unterscheiden, ob es sich überhaupt um Misch- oder sekundär-infizierende Mikroorganismen handelt. Wenn z. B. im Sputum, Rachensekret oder Eiter verschiedene Mikroorganismen gefunden werden, so ist damit noch nicht gesagt, daß sie sämtlich direkt aus den Krankheitsherden stammen. Ist letzteres der Fall, so spricht man von einer Gewebssymbiose der festgestellten Mikroben; ist aber anzunehmen, daß die eine Mikroorganismenart im erkrankten Gewebe nicht vorhanden war, sondern erst im Sekret sich ansiedelte, so bezeichnet man diesen Zustand als Sekretsymbiose. Die Sekretsymbionten können weder als Misch-, noch als Sekundärinfektionserreger gelten. In Sekreten aus Körperhöhlen, die mit der Luft kommunizieren, kommen häufig saprophytische Keime zur Vermehrung. So findet man im Inhalt phthisischer Kavernen neben eigentlichen pathogenen Mischinfektionserregern (Symbionten) ganz harmlose Keime, Sarzinen, Hefen und andere in der Luft vorkommende Mikroorganismen. In den toten Gewebsmassen solcher Körperhöhlen erfahren derartige saprophytische Keime oft eine nicht unerhebliche Vermehrung. Ferner können sich dem Kaverneninhalt bei dem Transport durch die Luftwege nach außen noch zahlreiche Spaltpilze, z. B. aus der Mundhöhle, beimengen. Durch sorgfältiges, wiederholtes Waschen des Sputums kann man diese Begleit-

bakterien von denjenigen Mikroben trennen, die bereits innerhalb der Lunge dem Sekret beigemischt wurden und somit in inniger Vermischung mit den Tuberkelbazillen im Sputumkern nachweisbar sind. Die Ansicht, daß auf diese Weise durch die Untersuchung des gewaschenen Auswurfs ein Urteil über eine im Lungengewebe eingetretene Misch- oder Sekundärinfektion gefällt werden kann, hat dadurch eine wesentliche Stütze erhalten, daß es in den Fällen, in denen die Ergebnisse der Sputumuntersuchung durch die Obduktionsbefunde kontrolliert werden konnten, stets gelang, die gleichen Bakterien, die im Sputumkern angetroffen wurden, auch in Schnittpräparaten aus dem Lungengewebe nachzuweisen.

Zur Entscheidung der Mischinfektionsfrage lassen sich auch die Immunitätsreaktionen heranziehen. In späteren Vorlesungen werden wir erfahren, daß als Reaktionsprodukte auf die Wirkung der Infektionserreger im Organismus spezifische Immunstoffe verschiedener Art gebildet werden, die man durch Untersuchung des Blutserums nachweisen kann. Alle Mikroorganismen, die wirklich in die Gewebe eindringen und dort pathogene Wirkungen ausüben, lösen im allgemeinen auch die Bildung homologer Antikörper aus, während dies die rein saprophytisch in den Körperhöhlen schmarotzenden und mit den Körpergeweben nicht in innige Beziehung tretenden Bakterien nicht tun. Durch sorgfältige Prüfung der Krankensera wird man feststellen können, ob sie außer den Erregern der ursprünglichen Infektion auch die als Mischinfektionserreger verdächtige Bakterienart durch ihre Agglutinine, Bakteriolyse usw. in höherem Grade beeinflussen, als normale Sera dies tun. In gleicher Weise kann die Bestimmung des opsonischen Index und die Komplementbindungsreaktion (bei Verwendung eines Extraktes der verdächtigen Bakterien als Antigen) wertvolle Aufschlüsse geben. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden. Für alle diejenigen Fälle, wo eine Entscheidung über die aktive Beteiligung der bei einer Infektion gefundenen Spezies an dem Krankheitsprozeß nicht möglich ist, ist die Einführung des nichts vorweg nehmenden Namens „Begleitbakterien“ zu empfehlen. Unter Begleitbakterien können auch nichtpathogene Mikroorganismen verstanden werden; von derartigen Saprophyten soll im folgenden nicht weiter die Rede sein.

Eine der wichtigsten Fragen bei der Misch- und Sekundärinfektion ist die über ihre Wirkung auf den erkrankten Organismus im Sinne einer **Beeinflussung des Verlaufes der Erkrankung**. Es hat namentlich zu Beginn der bakteriologischen Ära viele Ärzte gegeben, die der Sekundärinfektion eine antagonistische Wirkung auf den primären Infektionsprozeß zuschreiben wollten. Aus vereinzelten Beobachtungen wollten Empiriker verallgemeinernde Schlüsse ziehen und in dem Hinzutreten einer Mischinfektion ein gewisses Heilbestreben der Natur erblicken. Sobald die Forschung in exakter Weise diesen Angaben näher trat, stellte sich jedoch heraus, daß antagonistische Wirkungen verschiedener Mikroorganismenarten bei einem Infektionsprozeß kaum vorkommen. Namentlich zeigten die bakteriologischen Untersuchungen aller experimentell durchforschten Krankheitsfälle beim Menschen, daß die Virulenz der Infektionserreger für Tiere in den meisten Fällen gesteigert wird, wenn mehrere Mikroorganismen-

*Einfluß auf
den Krank-
heitsverlauf.*

arten zusammen in einem infizierten Organismus sich vermehren. Diese Tatsache wurde in umfangreicher Weise bei Diphtheriebazillen, Streptokokken, Staphylokokken, Milzbrandbakterien und anderen pathogenen Keimen experimentell auch an Tieren begründet. Die Urteile über antagonistische Wirkungen verschiedener Infektionserreger haben sich, soweit sie aus Tierversuchen gefolgert wurden, bei Nachprüfungen auf Grund der neueren Erfahrungen über Immunität als zu optimistisch herausgestellt. Bei Tierversuchen mit denjenigen Bakterien, die hier naturgemäß in erster Linie in Frage kamen, nämlich den Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, muß man stets berücksichtigen, daß Tiere verhältnismäßig wenig empfänglich für diese Krankheitserreger sind. Die Dosen der Infektionsstoffe sind im Tierversuche meist sehr groß. Überall da, wo zunächst die eine Bakterienart und erst nach einiger Zeit die zweite, meist mittelst subkutaner Injektion, einverleibt wird, ist der Umstand in Rechnung zu ziehen, daß die durch Injektion der ersten Infektionserreger allgemein erhöhte Resistenz des Körpers antagonistische Wirkungen vortäuschen kann. Auch die schwankende Virulenz der Mikroben erschwert es uns häufig sehr, ein richtiges Urteil zu fällen.

Ebenso haben Versuche aus neuerer Zeit, mit den spezifischen Produkten einer bestimmten Bakterienart im Tierkörper auf die Entwicklung einer anderen antagonistisch zu wirken, nicht den gewünschten Erfolg gehabt. Die wenigen nach dieser Richtung positiven Angaben, z. B. über die günstige Wirkung der Pyozyanase, eines aus abgetöteten *Pyocyaneus*kulturen gewonnenen fermentartigen Stoffes, auf verschiedene Infektionsprozesse bedürfen noch weiterer Prüfung und Bestätigung.

Auch die klinischen Beobachtungen über Mischinfektion beim kranken Menschen sprechen dafür, daß die primär und sekundär infizierenden Bakterien im allgemeinen nicht nur keinen Verlust, sondern meist eine Zunahme ihrer Virulenz erfahren. Durch das Hinzutreten einer pathogenen Bakterienart zu einem bereits bestehenden Infektionsprozeß oder durch das gleichzeitige Eindringen zweier pathogener Mikroorganismen wird eine Krankheit geschaffen, die im allgemeinen rascher verläuft als die Infektion mit einer Bakterienart allein. Viele chronische Infektionsprozesse nehmen infolge des Hinzutretens von sekundär infizierenden Bakterien einen akuten und häufig ungünstigen Verlauf. Das gleiche gilt für die akuten Krankheiten, bei denen es sich nach Lage der Sache meist weniger um sekundär, als um gleichzeitig eindringende Mikroorganismen, Mischinfektionserreger im engeren Sinne, handelt.

Einteilung.

Babes und *Cornil* haben ein Schema aufgestellt, nach dem sich die misch- und sekundärinfizierenden Bakterien gruppieren lassen:

a) Assoziation verschiedener Varietäten derselben Bakterienspezies, z. B. *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus*, Tuberkelbazillen von humanem und bovinem Typus,

b) Assoziation zweier einander nahestehender pathogener Bakterien, z. B. Streptokokken und Staphylokokken,

c) Assoziation biologisch und morphologisch fern voneinander stehender Infektionserreger, vor allem der Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken mit den verschiedensten anderen Bakterien (Diphtherie-, Tetanus-, Tuberkel-, Typhusbazillen),

d) Vergesellschaftung von Bakterien mit Protozoen (Amöben, Trypanosomen) oder Schimmelpilzen,

e) Assoziation von verschiedenen Protozoen, z. B. *Tertiana*- mit *Quartana*-parasiten,

f) Assoziation von pathogenen Bakterien mit Saprophyten, die erst infolge der Wirkung des primären Infektionserregers pathogene Eigenschaften annehmen können, z. B. Fäulnisbakterien bei gangränösen, durch Streptokokken oder Diphtheriebazillen bedingten Prozessen.

v. Wassermann unterscheidet 4 Möglichkeiten bezüglich der Verbreitung der verschiedenen, die Bakterienassoziation zusammensetzenden Bakterienarten im Organismus: 1. die verschiedenen Bakterienarten bleiben lokalisiert (z. B. Diphtheriebazillen und Streptokokken in den Mandeln); 2. die primären und sekundären Spezies verbreiten sich beide im Organismus (z. B. Pestbazillen und Streptokokken); 3. die primäre Art bleibt lokalisiert, während die sekundär eingedrungenen Keime eine fortschreitende Verbreitung zeigen (z. B. sehr häufig bei Tuberkulose oder Diphtherie mit nachfolgender Sepsis); endlich 4. die primäre Bakterienart verbreitet sich unter dem Einflusse der sekundär infizierenden, die an der Eintrittspforte lokalisiert bleibt (z. B. Streptokokken in den Pockenpusteln).

Die Zahl der Bakterienassoziationen ist außerordentlich groß. Es können sich nicht nur 2, sondern unter Umständen auch 3 und noch mehr Arten von Mikroorganismen im Körper des infizierten Individuums lokal oder allgemein verbreiten und so die kompliziertesten Krankheitsbilder hervorrufen. Allerdings zeigt die praktische Erfahrung, daß gewisse Bakterienassoziationen besonders häufig sind und immer wiederkehren. Es ist dies die Vereinigung von pathogenen Streptokokken oder Staphylokokken mit den verschiedensten Mikroorganismen. Der biologische Prozeß verläuft in diesen Fällen meist so, daß entweder Streptokokken oder Staphylokokken, in selteneren Fällen auch beide zusammen das Krankheitsbild komplizieren und, wie wir uns ausdrücken, zu einem septischen gestalten. Denn gerade in diesen Fällen entfalten die genannten Kokken, die Wundinfektionserreger $\alpha\alpha\tau' \epsilon\lambda\gamma\gamma\acute{\iota}\nu$, so außerordentlich leicht ihre Fähigkeit, im Blute sich zu halten, sich durch das Blut transportieren zu lassen und sogar sich in ihm zu vermehren. Es besteht eine weitgehende Analogie zwischen den Prozessen, bei denen die Streptokokken und Staphylokokken als primäre oder alleinige Erreger hauptsächlich vorkommen, den Wundinfektionen, und den Sekundär- oder Mischinfektionen. Die lokale Schädigung der Eingangspforte, die bei der Wunde durch das Trauma geschaffen ist, wird bei der Mischinfektion durch die lokale Ansiedlung der primären Infektionserreger gesetzt. So finden wir bei Tuberkulose (Lungen), Diphtherie (Mandeln), Typhus (Darmgeschwüre), Scharlach (Mandeln), Masern (Lungen), Pocken (Pusteln), Gelenkrheumatismus (Mandeln), Tetanus (Splitterinfektion) Streptokokken und auch Staphylokokken in den primären Krankheitsherden. Fälschlicherweise sind mehrfach die mischinfizierenden Streptokokken wegen ihres beinahe konstanten Vorkommens, z. B. bei Gelenkrheumatismus und Scharlach, als die Erreger dieser Krankheiten proklamiert worden.

Wichtigste
Formen.

Literatur.

- Flügge*, Die Mikroorganismen. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1896.
v. Wassermann und Keysser, Misch- und Sekundärinfektion. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 1 (1912).
Schröder und Mennes, Über die Mischinfektion bei der chronischen Lungentuberkulose. Bonn 1898.
Spengler, Zur Diagnose der Sekundärinfektion bei Tuberkulose usw. Davos 1900.
Ortner, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien 1893.
R. Koch, Ätiologie der Tuberkulose. Mitt. aus d. kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 2.
Coronet, Tuberkulose. *Nothnagels* Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 2. Aufl., 1906.
Fehleisen, Ätiologie des Erysipels. Berlin 1885.
Koch und Petruschky, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 23.
Boucharde, Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes. Paris 1899.
Spengler, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 18, und Zentralbl. f. Bakt., Bd. 30 (1901).
Wassermann, Charité-Ann., Bd. 19.
Emmerich und Loew, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 31.

7. VORLESUNG.

Immunität und Schutzimpfung.

Begriff der
Immunität.

Unter Immunität eines Individuums verstehen wir dessen Unempfänglichkeit gegenüber einer Infektion, an der, ein sicherer Infektionsmodus vorausgesetzt, unter den gleichen Bedingungen andere Individuen derselben Art und Rasse erkranken. So lange wir die Ursachen der ansteckenden Krankheiten nicht kannten, war es nur in beschränktem Grade möglich, die Frage experimentell zu untersuchen, worauf die Unempfänglichkeit gegenüber Infektionskrankheiten beruht, wie sie sich künstlich herabsetzen oder steigern läßt. Allerdings stammt eines der besten Immunisierungsverfahren, das wir besitzen, die Schutzpockenimpfung, aus einer Zeit, in der über die Ursachen der ansteckenden Krankheiten so gut wie nichts Tatsächliches erforscht war. Die Schutzpockenimpfung hat sich in der von Jenner angegebenen Form bewährt, trotzdem wir auch heute den Erreger der Pocken noch nicht kennen. Aber die zahlreichen Untersuchungen und Arbeiten, die auf den fundamentalen Entdeckungen von Edward Jenner und den späteren von Louis Pasteur und Robert Koch fußten und mit den Kulturen der Krankheitserreger an Tieren und Menschen angestellt wurden, haben eine so gewaltige Menge von biologischen Tatsachen ans Licht gefördert, daß man heute von der Immunitätslehre als einer besonderen Wissenschaft sprechen kann.

Der umfangreiche Stoff ist in verschiedenen Werken zusammenfassend niedergelegt, so u. a. in Metschnikoffs „L'immunité des maladies infectieuses“, in Dieudonné's kurzgefaßtem Leitfaden: „Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie“ und in zahlreichen Monographien, wie sie im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., von den hervorragendsten Immunitätsforschern gesammelt sind. Das zielbewußte Studium der Immunität hat zur Auffindung vieler, auch praktisch erprobter Immunisierungsverfahren geführt.

Geschichtliches.

Beobachtungen über Immunität reichen bis in das Altertum zurück. So wird erzählt, daß Mithridates (zitiert nach Dieudonné) sich eine Immunität gegen giftige Pilze dadurch erworben haben soll, daß er kleine, nicht tödliche Mengen solcher Pilze aß. Von den Ärzten des Altertums und Mittelalters sind viele Beobachtungen mitgeteilt, daß bei den verschiedenen großen Epidemien diejenigen Menschen, welche einmal an der betreffenden Krankheit erkrankt waren, gegen eine Neuerkrankung sich gefeit erwiesen. Es wurden deshalb z. B. in Indien und Ägypten zur Pflege Pestkranker in den Pesthospitälern Menschen gewählt, welche die Pest überstanden hatten. Am bekanntesten sind die Beobachtungen über die Pockenimmunität. Die Chinesen und Inder hatten bereits im 11. bis 12. Jahrhundert beobachtet, daß einmaliges Überstehen der natürlichen Pocken auf viele Jahre hinaus Schutz gegen diese mörderische Erkrankung verleiht. Es wurde darauf das Ver-

fahren der künstlichen Variolaimpfung von indischen Priestern durchgeführt. In diesen Beobachtungen sind die Vorläufer für die spätere Schutzimpfung mit den im Körper des Rindes abgeschwächten Pocken, den Kuhpocken, zu suchen, die mit *Jenners* Namen für immer verknüpft ist. *Pasteur* war der erste, welcher zielbewußt die Bakterienkulturen abschwächte, sie so in „Vaccins“ verwandelte und zur Immunisierung gebrauchte. Diese Errungenschaften und die von den Ärzten immer wieder bestätigten Erfahrungen, daß das Überstehen von Scharlach, Mäse, Typhus usw. eine Immunität nur gegen diese betreffende Infektionskrankheit zur Folge hat, stehen im engsten Zusammenhange mit der Lehre von der Spezifität der Krankheitserreger, welche von *Robert Koch* durch seine Züchtungsmethoden später auf das glänzendste wissenschaftlich-experimentell bestätigt wurde. Der nächste große Fortschritt in der Immunitätslehre ist dann an die Namen von *Robert Koch*, *Behring* und *Ehrlich* geknüpft. Durch diese Forscher wurde die Spezifität der Bakterienwirkung im Tierkörper, wie sie sich z. B. in der Wirkung des Tuberkulins auf tuberkulöse Veränderungen (*R. Koch*) und im Auftreten spezifischer Substanzen im Serum diphtherieimmunisierter Tiere (*Behring*) äußert, festgelegt. *Behrings* Entdeckung der Antitoxine gab Gelegenheit, die feineren Vorgänge bei der Immunisierung zu studieren. *Ehrlich* führte sichere Wertbestimmungsmethoden für die antitoxischen Serumpreparate in die Bakteriologie ein. *R. Pfeiffers* Entdeckung der Bakteriolyse und *Grubers* Entdeckung der Agglutinine gaben weitere Mittel zum Studium der außerordentlich verwinkelten und komplexen Vorgänge an die Hand, die sich im Tierkörper bei der Immunisierung abspielen. *Metschnikoff* gebührt das Verdienst, die große Rolle der fixen und beweglichen Zellen des Körpers bei der Immunität hervorgehoben zu haben.

Wir unterscheiden eine natürliche oder angeborene Immunität von der erworbenen Unempfänglichkeit. Die natürliche Immunität eines Individuums ist allerdings nicht in allen Fällen eine vollkommene. Durch natürliche oder künstliche Schädigungen des Organismus kann sie verloren gehen. Krankheiten, die einzelne Organe oder den ganzen Körper schwächen, können es beispielsweise mit sich bringen, daß von ihnen befallene Tiere einer Rasse, deren gesunde Individuen eine konstante Immunität gegen die natürliche Infektion mit bestimmten Mikroorganismen besitzen, doch erkranken. Durch Hungernlassen, Erzeugung eines künstlichen Diabetes (Phloridzindiabetes), durch Übermüdung (Tretmühle), durch übermäßige Abkühlung (Entfernung der Haare bei stark behaarten Tieren) läßt sich die natürliche Immunität mancher Tiere gegen bestimmte Infektionserreger experimentell aufheben, z. B. diejenige der weißen Ratten gegen Milzbrand. Auch gelingt es bei den meisten Krankheiten, von Natur aus unempfängliche Tierrassen künstlich durch Einverleibung sehr großer Mengen der Infektionserreger tödlich zu infizieren. Die Widerstandskräfte des Körpers sind eben, wie die Leistungen und Funktionen der einzelnen Organe und des Gesamtorganismus überhaupt, beschränkt. Ferner zeigt die Erfahrung in der menschlichen Pathologie ebenso wie das Tierexperiment, daß chronische Krankheiten und chronische Vergiftungen die Resistenz herabmindern. Alkoholismus, Stoffwechselstörungen, Unterernährung wirken in diesem Sinne schädigend auf die Abwehrkräfte des Organismus. Neben den allgemein wirkenden gibt es auch örtliche Ursachen der Resistenzverminderung. Es seien hier vor allem die Bedeutung des Trauma und der lokalen Abkühlung (Erkältung und Zugluft) für Entzündungen (Osteomyelitis, Erysipel, Pneumonie, Schleimhautinfektionen) erwähnt. Auch die Resistenzerhöhung kann eine allgemeine oder örtliche sein. Namentlich die Untersuchungen von *Issaëff*, *Hahn*, *Kitasato* und *Wassermann* haben experimentelle Beweise hierfür erbracht.

Für natürliche Immunität wird vielfach auch der Ausdruck „natürliche Resistenz“ gebraucht. Wenn man von „Resistenz“ eines Indi-

Natürliche
Immunität.

Resistenz und
Disposition.

viduums gegenüber einer Infektionskrankheit spricht, so kommt in dieser Bezeichnung noch mehr als bei dem Worte „natürliche Immunität“ zum Ausdruck, daß es sich um einen wechselnden Begriff handelt, denn es ist allgemein bekannt, daß die Resistenz eines Individuums gegenüber der gleichen Infektion zeitlich ungleich ist. Ein und derselbe Mensch besitzt auch für verschiedene Krankheiten eine verschiedene Empfänglichkeit, und umgekehrt zeigen bei der Infektion mit einem und demselben Infektionserreger verschiedene Menschen eine außerordentlich verschiedene Resistenz. Die individuell verschiedenen anatomischen und biologischen Faktoren, die in ihrer Gesamtheit die Empfänglichkeit bedingen, fassen wir unter dem Begriff der persönlichen „Disposition“ zusammen. Der Tierversuch und die Erfahrung bei manchen Infektionskrankheiten des Menschen zeigen, daß eine angeborene komplette Immunität einzelner Individuen der an sich für die betreffende Mikrobenart empfänglichen Rassen oder Arten nicht vorkommt. Wenn man mit kleinsten Mengen einer virulenten Tuberkelbazillenkultur oder mit hochinfektiöser Milzbrandbouillon 1000 Meerschweinchen infiziert, so erkranken 100% der Tiere. Die spontanen Infektionen bei Maul- und Klauenseuche des Rindviehs, die Syphilisinfektion des Menschen, der Verlauf der Masern oder der Pocken unter einer nicht geimpften Bevölkerung beweisen das gleiche. Eine Immunität einzelner Exemplare empfänglicher Rassen kann auch durch leichte und unbemerkte Infektionen mit demselben Krankheitserreger, gegen den Immunität vorhanden zu sein scheint, bei eben diesen Individuen bedingt sein. Bei Rassen, die für bestimmte Infektionen wenig empfänglich sind, kann Immunität auch durch vorübergehende nichtspezifische, allgemeine Resistenz gegen Infektion überhaupt vorgetäuscht werden.

Die Injektion der verschiedenartigsten Substanzen vermag die Resistenz zu erhöhen. Nicht nur Arzneimittel, z. B. Chinin und Arsen, wirken in diesem Sinne, sondern auch die verschiedenen Körper aus der Eiweißgruppe (pflanzliche, tierische und bakterielle). Die gleichen Stoffe haben auch eine örtliche resistenzerhöhende Wirkung, die hauptsächlich auf vermehrter Leukozytose, Hyperämie und Vermehrung der noch zu besprechenden Alexine beruht. Die Steigerung oder Verminderung der Resistenz gegenüber Infektionen ist keinesfalls spezifisch, sondern kennzeichnet sich im allgemeinen dadurch, daß der Organismus allen oder jedenfalls einer Anzahl von spezifischen Infektionserregern gegenüber in geringerem oder höherem Grade empfänglich geworden ist.

Die künstliche Resistenz kann eine allgemeine oder lokale sein. Sie ist von verhältnismäßig kurzer Dauer und beruht meist auf der Erzeugung einer allgemeinen Hyperleukozytose oder einer lokalen Entzündung. Wahrscheinlich werden durch den Zerfall der übermäßig erzeugten Leukozyten auch noch gelöste chemische Stoffe wirksam, welche bei der Resistenz gleichfalls eine Rolle spielen. *R. Pfeiffer* nimmt neuerdings an, daß durch den Entzündungsprozeß ein Transport der bakteriziden Stoffe des Gesamtblutes an den Ort, an dem erhöhte Resistenz erzeugt ist, stattfindet. Am umfassendsten hat zuerst *Issaëff* diese Verhältnisse experimentell studiert. Er konnte zeigen, daß sich bei Meerschweinchen ein vorübergehender Schutz gegen die intraperitoneale Infektion mit verschiedenen pathogenen Bakterien durch subkutane oder intraperitoneale Injektion von Bouillon,

Harn, physiologischer Kochsalzlösung, Tuberkulin, Nuklein, Blutserum, Blut usw. erzeugen läßt. *Issacff* wies ferner nach, daß die Widerstandsfähigkeit des Peritoneums erlosch, sobald die allgemeine oder lokale Hyperleukozytose, welche diesem Eingriffe folgte, verschwunden war. Mit dem Ablaufe des Entzündungszustandes des Peritoneums verschwand auch die Anhäufung der bakteriziden Körper im Exsudat.

Durch diese exakten Versuche werden manche Tatsachen verständlich, die unter den Begriff der künstlichen Resistenz fallen, aber nicht so ohne weiteres der direkten Beobachtung und experimentellen Untersuchung zugänglich sind. So ist z. B. von *Fodor* darauf hingewiesen worden, daß durch Alkalisierung des Blutes sich bei manchen Tierarten eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen bakterielle Infektionen erzeugen läßt. In diesen Fällen wird allerdings auch eine Hyperleukozytose neben der Vermehrung der Alkaleszenz und einer Erzeugung von nichtspezifischen Stoffen in Frage kommen. Auch zur Erklärung der Wirkung der Einverleibung von Fleischextrakt und Salzlösung, die von *Curt Müller* (zitiert nach *Dicudonné*) zur Steigerung der natürlichen Resistenz der Ratten gegen Milzbrand benutzt sind, dürften die *Issacff*'schen Versuche heranzuziehen sein. Die Wirkung von Blutstauung, wie sie bei der *Bierschen* Stauungshyperämie mittelst elastischer Umschläge erzeugt wird und zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen nicht ohne gewisse Erfolge von *Bier* herangezogen ist, ist nach *Shimodaira* durch lokale Resistenzsteigerung im Bereich des umschnürten Gliedes zu erklären. Es läßt sich experimentell beim Kaninchen nachweisen, daß in dem Exsudat, das die Gewebe eines abgeschnürten Gliedes reichlich durchtränkt, Milzbrandbazillen, für welche dieses Tier sonst sehr empfänglich ist, verhältnismäßig rasch zugrunde gehen. Wie Versuche von *Noetzel*, *Hahn* u. a. zeigten, haben die infolge von Stauungshyperämie erzeugten Transsudate auch im Reagenzglase erheblich stärkere bakterizide Wirkung, als das normale Blutserum derselben Tierart.

Diese wenigen Beispiele werden genügen, um den Unterschied zwischen erworbener Resistenz und erworbener Immunität zu demonstrieren.

Die natürliche Immunität ist oft nur eine scheinbare. Es besteht in diesen Fällen keine eigentliche Unempfindlichkeit der Gewebe gegenüber einem Infektionserreger, sondern die äußeren Schutzvorrichtungen des Körpers sind derartig wirksam, daß die pathogenen Keime überhaupt nicht eindringen können. Das gleiche gilt übrigens auch für die erworbene Immunität. Ein Mensch kann z. B. eine außerordentlich geringe Resistenz seines Darmepithels gegen die Erreger der Cholera besitzen und wird nur deshalb nicht von dieser Krankheit befallen, weil sein Magensaft dauernd so große Mengen von Säuren enthält, daß die Choleravibrien den Magen nicht in lebendem Zustande passieren können. Krankheitskeime, die von der Lunge eindringen, werden z. B. infolge sehr guter Schutzvorrichtungen in der Nase zurückgehalten, wo sie keine infektiösen Eigenschaften entwickeln können. Auch der lokale Zustand vieler Schleimhäute, ihre lokale Immunität verhindert vielfach eine allgemeine Infektion und täuscht eine Immunität des Individuums da vor, wo es sich doch nur um lokale Resistenz einzelner Körpergewebe handelt.

Aber die Hauptrolle bei der natürlichen Immunität spielen doch die **inneren Schutzvorrichtungen des Körpers**. Darüber sind sich alle Forscher einig. Eine Verschiedenheit der Auffassung tritt nur da

*Bedeutung
der inneren
Schutzvor-
richtungen
des Körpers.*

zutage, wo es sich darum handelt, den Mechanismus dieser inneren Schutzvorrichtungen näher zu erforschen und zu erklären. Es stehen sich hier zwei Lager gegenüber, deren eines sich an die zellularpathologischen Lehren angeschlossen hat, während im anderen sich Autoren befinden, die mehr von den Überlegungen der Humoralpathologen ausgehend ihre Forschungen ausgeführt haben. Dementsprechend werden die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus in zwei große Gruppen, die humoralen und die zellularen, eingeteilt. Diese Einteilung darf heute aber ebensowenig als eine strenge Gegenüberstellung gelten, wie die Scheidung der Humoralpathologen und Zellularpathologen in zwei feindliche Lager aufrecht erhalten werden kann. Die Vertreter beider Richtungen können nach den Forschungen der neueren Zeit einander die Hand reichen, wie humorale und zelluläre Prozesse im Organismus mit- und nebeneinander wirken. Ein Gegensatz zwischen humoralen und zellularen Prozessen ist auch deshalb bedeutungslos, weil in letzter Instanz einerseits die humoralen Stoffe Produkte der Zelltätigkeit sind und andererseits die Zellen vermittelt der humoralen Stoffe ihre Wirkungen entfalten.

*Bedeutung
der Phago-
zytose.*

Metschnikoff hatte seine wichtigen Beobachtungen, daß Bakterien und Sproßpilze von Zellen, namentlich von Leukozyten und Lymphozyten aufgenommen und verdaut werden können, in geistreicher und umfassender Weise an den verschiedensten Tierarten und bei den verschiedensten Krankheiten weiter studiert und sah, daß vollvirulente Keime von solchen Freßzellen vernichtet werden können. Die große Rolle, welche die **Phagozyten** bei der natürlichen Immunität spielen sollen, begründete *Metschnikoff* vor allem durch die Beobachtung, daß pathogene Bakterien sich in einem natürlich immunen Tier, z. B. Milzbrandbakterien im Frosch, vermehren können, sobald man durch sinnreich erdachte Methoden verhindert, daß die Leukozyten die eingebrachten Bakterien angreifen. Nach *Metschnikoff* gibt es mobile und fixe Phagozyten. Zu den mobilen gehören die Leukozyten, Lymphozyten und andere im Blute vorkommende Zellen, z. B. die Myelozyten aus dem Knochenmark, während als fixe Phagozyten gewisse Bindegewebs- und Endothelzellen bezeichnet werden. Der Schwerpunkt wird von *Metschnikoff* auf die mobilen Elemente gelegt. Nach der Größe werden die Phagozyten unterschieden in Makrophagen und Mikrophenen. Zu den letzteren gehören die mono- und polynukleären Leukozyten des Blutes und die Wanderzellen des Bindegewebes, während die fixen, mit einem großen, schwer färbbaren Kern versehenen Bindegewebszellen, ferner die einkernigen Pulpazellen der Milz und des Knochenmarkes sowie größere Gefäßendothelien, besonders die *Kupferschen Sternzellen* der Leber, zu den Makrophagen zu zählen sind. Nach allem, was wir über das Zugrundegehen von Bakterien und geformten Bestandteilen innerhalb des Tierkörpers wissen, muß aber die Vernichtung der Bakterien auch innerhalb der Freßzellen in letzter Instanz durch gelöste Stoffe, also durch Fermente stattfinden.

Alexine.

In dieser Tatsache ist gewissermaßen der Übergang zu der Lehre *Buchners* zu suchen, der die Behauptung aufgestellt hat, daß es in erster Linie die zellfreien Körpersäfte sind, die bei der natürlichen Immunität die Abwehrrolle gegenüber den Infektionserregern übernehmen. Die hier in Betracht kommenden Stoffe werden von *Buchner* als **Alexine** bezeichnet. Der Ausgangspunkt von *Buchners* Untersuchungen war die Erfahrung, daß das Blutserum vieler Tiere und auch des Menschen die Fähigkeit hat, Bakterien im Reagenzglase abzutöten. *Nuttall* wies die Alexine in exakter Weise derart nach, daß er kleine Mengen Blutserum im Reagenzglase mit Bakterien beschickte, von Zeit zu Zeit gleich große Mengen der Mischung mit einem Platinspöfelchen entnahm und diese auf die Zahl der in Gelatineplatten entwicklungsfähigen Keime prüfte. Diese von *Fodor* und *Nuttall* sowie von

Buchner und später von *Martin Hahn* näher studierte Tatsache wurde vielfach mit dem gleichen Resultate nachgeprüft. *Buchner* betrachtet als Träger dieser Kraft des Serums die Alexine und stellte fest, daß es sich hier um außerordentlich labile Körper handelt, die durch Erwärmen auf 56—60° C zerstört werden und ihre bakterizide Fähigkeit im vollen Umfange nur bei Körpertemperatur und bei schwach alkalischer Reaktion des Mediums sowie in Gegenwart von Salzen ausüben. Es wurde von *Buchner* auch festgestellt, daß im lebenden Körper von Tieren, die gegen eine Infektionskrankheit immun sind, Infektionserreger im Unterhautzellgewebe oder in den zellfreien Flüssigkeiten der Körperhöhlen, ohne daß Leukozyten zur Stelle sind oder ihre Wirksamkeit entfalten, zugrunde gehen. Auf Grund dieser und ähnlicher Tatsachen ist kaum daran zu zweifeln, daß Beziehungen zwischen dem Alexingehalt des Blutes und einer Erkrankungsmöglichkeit existieren. Aber diese Beziehungen sind nicht so gesetzmäßig, daß man aus der Wirksamkeit des Blutes oder Serums eines Tieres *in vitro* Schlüsse ziehen kann auf die Immunität des Individuums, von dem das Serum oder Blut stammt. Durch den Nachweis gewisser Eigenschaften des Blutes (Alexine) oder bestimmter Zellen allein läßt sich die natürliche Immunität ebensowenig erklären, wie allein durch die Phagozytenlehre. Es handelt sich hier vielmehr um außerordentlich komplexe Vorgänge, die wir bis jetzt nur teilweise kennen.

Die Alexine des Serums wirken nicht auf alle Bakterien in gleicher Weise. Ein Serum, das gegenüber einer Bakterienart gar keine bakterizide Wirkung entfaltet, sondern dieser sogar als Nährboden dient, wirkt gegenüber einer zweiten schwach, gegenüber einer dritten stark bakterizid. Serum von weißen Ratten tötet z. B. Milzbrandbazillen in kurzer Zeit ab, während es für Pneumokokken und andere Bakterien gar nicht bakterizid wirkt, ja sogar einen ausgezeichneten Nährboden bildet. Ähnlich verhält sich z. B. Hundeserum gegenüber Typhusbazillen, die abgetötet werden, und Staphylokokken, die sich in dem Serum vermehren. Die bakteriziden Substanzen des normalen Serums wirken ferner auf die Bakterien nicht nach Art eines Antiseptikums ein, sie werden vielmehr bei der Vernichtung der Mikroorganismen rasch erschöpft und in den Mikroben, in die sie gelangen, zerstört. Eine bestimmte Menge von Serum ist imstande, nur eine ganz bestimmte Zahl von Mikroorganismen abzutöten; wenn mehr Keime vorhanden sind, gelangen die Keime der gleichen Art ungehindert zur Vermehrung. Beschickt man eine Reihe von Reagenzröhrchen mit gleichen Mengen eines Serums und abgestuften Quantitäten der Bakterien, so werden in denjenigen Röhrchen, die nur wenige Keime enthalten, diese schon nach wenigen Minuten vernichtet sein, und die Flüssigkeit bleibt nun steril. In den mit vielen Millionen Bakterien beschickten dagegen wird von vornherein eine Vermehrung der Keime eintreten, weil die bakteriziden Stoffe des Serums durch die Bakterien selbst aufgebraucht werden. Wiederholt man bei dem ersten Röhrchen die Einsaat der Keime mehrmals, so erfolgt auch hier nach Aufbrauch der bakteriziden Kräfte eine rasche Vermehrung der Bakterien. Die bakterizide Wirksamkeit des Blutserums ist also durch quantitative Beziehungen zu den eingesäten Mikroben begrenzt, was bei chemischen Desinfektionsmitteln, z. B. Sublimat etc., nicht der Fall ist.

Die Alexine sind noch nicht rein darstellbar und in ihrer chemischen Zusammensetzung noch durchaus unerforscht; sie sind jedenfalls Eiweißkörper oder stehen ihnen nahe. Gegen Kälte sind sie sehr widerstandsfähig, werden aber durch Erwärmung auf 55–60° C ihrer bakteriziden Kraft beraubt. Alexinhaltiges Serum, einige Wochen bei Zimmertemperatur aufbewahrt, verliert seine bakterizide Eigenschaft. Die Alexine gehen offenbar durch Dissoziation in flüssigem Zustande zugrunde.

Einwände
gegen die
Alexin-
theorie.

Gegen die *Buchnersche* Lehre sind mehrere wichtige Einwände erhoben, die hier kurz besprochen werden sollen. Der Haupteinwand bestand in dem Hinweis, daß bakterizide Eigenschaften dem intravaskulären Blute im lebenden Körper mangelten und wahrscheinlich bei der Blutgerinnung durch Freiwerden von gewissen fermentähnlichen Stoffen gebildet würden. Die experimentelle Forschung hat nun die Beweise für das Vorhandensein der bakteriziden Wirkungen des Blutserums im Tierkörper geliefert. *Wyssokowitsch*, *de Giacca* und *Guarnieri* sowie *Buchner* und *Stern* haben die gleiche Abtötung von intravenös oder intraarteriell eingespritzten Bakterien innerhalb der Gefäße nachgewiesen, wie sie im Reagenzglas festgestellt war. Auch das rasche Erlöschen der Alexinwirkung bei dem im Reagenzglas aufbewahrten Blute spricht dafür, daß es sich bei den Alexinen um Stoffe handelt, die im Tierkörper stets kreisen. Ebenso wenig hat sich der zweite gegen die Lehre erhobene Einwand als stichhaltig erwiesen. Von seiten des Botanikers *Fischer*, dem sich *Baumgarten* anschloß, wurde die bakterizide Wirkung des Blutserums auf osmotische Wirkungen zurückgeführt, *Buchner* und später *v. Lingelsheim* konnten aber zeigen, daß osmotische Störungen für die bakterizide Wirkung der Sera ohne Bedeutung sind.

Einer der schwerwiegendsten Einwände gegen die Bedeutung der Alexine als maßgebender Faktor bei der natürlichen Immunität wurde von *Lubarsch* erhoben. Dieser Autor wies darauf hin, daß die gleiche Menge virulenter Milzbrandbakterien, die von einigen Tropfen extravaskulären Kaninchenserums in kurzer Zeit vernichtet wird, Kaninchen zu infizieren und zu töten imstande ist. Dieses scheinbar paradoxe Verhalten des Kaninchenserums hat *Buchner* durch die bekannten Reagenzglasversuche mit Wattebäuschchen aufgeklärt: bringt man die Milzbrandbazillen mit entfetteten Wattebäuschchen in das Kaninchenserum, so vermag das Serum trotz langer Einwirkung die im Innern der Watte enthaltenen Bazillen nicht abzutöten. *Buchner* schließt aus diesem Versuch, daß auch im Tier- und Menschenkörper sich die Bazillen vielfach in den engen Hohlräumen des Gewebes der Wirkung der Alexine entziehen können, wie sie es in den Hohlräumen der Baumwollfaser tun.

Die mitgeteilten Beobachtungen zeigen, daß es nicht angängig ist, mit den Alexinen allein die Probleme der natürlichen Immunität erklären zu wollen. Die Verhältnisse liegen wahrscheinlich komplizierter, als man ohne weiteres vermutet. So wissen wir, daß der Gehalt des Blutes an Alexinen bei verschiedenen Individuen derselben Rasse und ferner zeitlich bei demselben Individuum Schwankungen unterworfen ist. Infektionen sind imstande, den Alexingehalt des Blutes zu verändern. So wiesen *Denys* und *Kaisin* nach, daß unter dem Einfluß einer Infektion das unter normalen Verhältnissen den Erregern gegenüber wenig wirksame Blut stark bakterizide Eigenschaften erhält.

Beziehungen
zwischen
Alexinen
und
Leukozyten.

Die meisten Autoren nehmen gegenüber den Lehren *Buchners* und *Metschnikoffs* heute eine vermittelnde Stellung ein, indem sie sagen, daß die verdauende Tätigkeit des Serums und der Phagozyten höchstwahrscheinlich auf den gleichen oder ähnlichen Stoffen beruhe. Durch Erwärmung auf 55° C verlieren leukozytenreiche Exsudate in ganz gleicher Weise wie das alexinhaltige Blutserum die bakteriziden Fähigkeiten. Es wäre aber verkehrt, hier die Abtötung der Leukozyten für die Vernichtung der bakteriziden Fähigkeiten als das wesentliche hinzustellen. Die Abtötung der Leukozyten durch Gefrieren ändert weder an der bakteriziden Kraft des

Serums, noch an derjenigen des Exsudates etwas, weil durch Gefrieren die Alexine, die bei 55° C innerhalb 1 Stunde vernichtet werden, nicht zerstört werden. Wie alle wichtigen Lebensäußerungen des Organismus überhaupt an zelluläre Vorgänge geknüpft sind, und wie alle Krankheitsvorgänge in letzter Instanz zellulärpathologischen Gesetzen gehorchen, so ist auch die Abwehr von Schädlichkeiten höchstwahrscheinlich stets an den Zustand und die Funktionen der Zellen geknüpft, denn alle Fermente, auch die Alexine, entstammen in letzter Linie den Zellen. Es ist nun von keiner sehr großen Bedeutung und hat auch keine prinzipielle Tragweite, ob man auf die intrazelluläre oder auf die extrazelluläre Vernichtung der Bakterien so großen Wert legt. Nach *Metschnikoff* wird in den Phagozyten auf den von den aufgenommenen Bakterien ausgehenden Reiz hin eine fermentartige Substanz, die Mikrozytase, gebildet. Zu diesem Ferment tritt, wie *Metschnikoff* annimmt, noch ein zweites, thermostabileres Ferment, wenn es sich um die spezifische erworbene Immunität handelt. Dieses zweite, nur gegen eine bestimmte Bakterienart gerichtete Ferment wird auf die Bakterien fixiert, ohne daß diese hierdurch abgetötet oder geschädigt werden. Es wird deshalb von *Metschnikoff* als „Fixator“ bezeichnet und ist wahrscheinlich identisch mit der „Substance sensibilisatrice“ *Bordets* und den Ambozeptoren *Ehrlichs* oder den Bakteriotropinen. Wenn auch manche Autoren die Rolle der Leukozyten für die natürliche und spezifische Immunität gänzlich leugnen und andere sagen, daß die Alexine keine reinen Sekretionsprodukte, sondern nur Absterbeprodukte der Leukozyten wären, so ist es doch bei dem heutigen Stande unseres Wissens angebracht, nicht in Extreme zu verfallen. *Buchner* hat sich selbst am besten mit den Tatsachen abgefunden, indem er eine zwischen der rein humoralen und der phagozytären Lehre vermittelnde Theorie entwickelte. Danach spielen die Leukozyten bei der Abwehr der Infektionen eine Rolle, indem sie die eingedrungenen Keime, soweit sie das vermögen, fressen. Die Alexine andererseits werden auf den Reiz der Infektionserreger von den Körperzellen sezerniert, wobei auch wieder die beweglichen Leukozyten eine Rolle spielen, und sind auch namentlich bei der Vernichtung virulenter Infektionskeime beteiligt. Sie schwächen die letzteren und machen sie zur Aufnahme durch die Phagozyten geeignet.

Wenn hiernach den Leukozyten auch nicht die dominante Rolle zufällt, die *Metschnikoff* ihnen in der Immunitätslehre zuweisen möchte, so ist ihre Bedeutung doch keineswegs zu unterschätzen. Auch bei der Wirkung von künstlichem Immunserum dürfte ihnen eine beträchtliche Rolle neben den spezifischen Stoffen und wäre es auch nur bei der Wegschaffung der schon geschädigten oder durch das Serum abgetöteten Bakterien — zufallen. Gerade hierdurch kann aber zugleich der Körper vor den Giftstoffen der zugrunde gehenden Bakterien durch die Phagozytose geschützt werden.

Für die große Bedeutung der Phagozytose bei der natürlichen Immunität sind auf Grund neuerer Untersuchungen *Gruber*, *Futaki* und *Petterson* eingetreten, wenn sie auch in diesem Vorgang nicht die alleinige Ursache der natürlichen Immunität sehen. Die Leukozyten der von Natur milzbrandimmunen Tiere, z. B. der Hühner und Hunde, vermögen die virulentesten Milzbrandbazillen innerhalb kurzer Zeit in vitro zu verdauen, während die Leukozyten milzbrandempfindlicher Tiere die

Bakterien erst nach längerer Zeit mittelst ihrer bakteriziden Fermente vernichten (Kontakttötung). Diesem Verhalten der Leukozyten entspricht auch dasjenige der zellfreien Lymphe, deren Alexine größtenteils aus den Leukozyten stammen. Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß die zellfreien Blut- und Lymphflüssigkeiten der natürlich immunen Tiere Leukostimulantien enthalten, die im Blut der empfänglichen Tiere fehlen.

Natürliche
Gift-
immunität.

Wenn schon die Erklärung der Vorgänge bei der Abwehr lebender Infektionserreger recht schwierig ist, so trifft das noch mehr zu bei der **natürlichen Immunität gegen Gifte**. Die Phagozyten spielen hier keine Rolle, und auch von der Annahme etwaiger im Blute oder in den Körperflüssigkeiten vorhandener Gegengifte, die das Analogon der Alexine bilden würden, kann keine Rede sein. Denn es zeigt sich, daß Gift, welches den von Natur giftempfindlichen Tieren einverleibt wird, oft außerordentlich lange im Blute kreist oder in den Körpersäften nachweisbar ist, ohne daß es durch ein Antitoxin neutralisiert wird. Wir wissen, daß Schildkröten und Hühner gegen Tetanustoxin immun sind, und daß Schweine große Mengen von Schlangengift vertragen können. Auch ist es bekannt, daß Ratten dem Diphtheriegift gegenüber eine große Unempfindlichkeit aufweisen. Aber bei diesen Tieren lassen sich weder durch einen Reagenzglasversuch Antitoxine im Blute nachweisen, noch gelingt es, im Tierkörper eine Neutralisierung der Gifte festzustellen. Am befriedigendsten ist noch die mit Hilfe der *Ehrlichschen* Seitenkettentheorie mögliche Erklärung, daß in den Zellen der immunen Tiere eine das Gift bindende Atomgruppe fehlt, welche bei den empfänglichen Tieren die Bedingung für den Eintritt der Giftwirkung ist.

Daß an einen Zusammenhang zwischen natürlicher und erworbener Immunität gedacht werden kann, darauf hat in Anlehnung an *Krause* sowie *Denys* und *Kaisin Th. Müller* hingewiesen: Nicht, wie man es vielleicht erwarten könnte, stellt sich *Müller* die erworbene Immunität als eine spezifisch oder nicht spezifisch gesteigerte natürliche vor, sondern er betrachtet jede, auch die scheinbar natürliche Immunität als eine erworbene. Es gibt nach diesem Autor keine präformierten Schutzkräfte, mittelst deren sich ein Organismus einer Infektion entledigt; jeder Schutzstoff wird im Momente der Infektion erst lokal gebildet. Diese lokale Schnellimmunisierung soll eine natürliche Immunität des Gesamtorganismus unter Umständen vortäuschen. Gegen die Richtigkeit dieser Hypothese sprechen allerdings die Tierversuche, mittelst deren man eine Vielheit präformierter Schutzstoffe (bakteriolytische Immunkörper, Ambozeptoren) in fast jedem normalen Tier- und Menschenserum, auch jugendlicher Individuen, die noch gar keine Infektionen durchgemacht haben, gegenüber verschiedenen Bakterienarten nachweisen kann (*Pfeiffer* und *Issaeff*, *Friedberger* u. a.). Im Nabelvenenblut haben z. B. verschiedene Autoren, wie *v. Fellenberg*, ebenso wie bei Neugeborenen und vierwöchigen Kindern die verschiedenen Antikörper in erheblicher Konzentration nachgewiesen. Auch das Vorkommen verschiedener, in vitro auf die Infektionserreger wirkender Substanzen, die wie die Alexine *Buchners* jederzeit in den Körperflüssigkeiten nachweisbar sind, spricht gegen die Auffassung *Müllers*.

Die erworbene Immunität kann eine aktive oder passive sein. Beide treffenden Namen stammen von *Ehrlich*.

Aktive
Immunität.

Die **aktive Immunität** wird von einem Individuum durch eine Arbeitsleistung erworben. Der Organismus, der aktiv immunisiert wird, macht eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ist, und diese letztere wird ausgelöst durch Reize, die von den einverlebten Krankheitserregern oder ihren Giften, sobald diese zur Resorption gelangen, ausgehen. Diejenigen Stoffe, die eine solche zur Bildung von Immunkörpern (Antikörpern) führende Zelltätigkeit aus-

lösen, bezeichnet man allgemein als „Antigene“. Der Tierkörper muß sich die Schutzstoffe, mittelst deren er sich der Bakterien erwehren kann, erst selbst bilden, und zwar unter der Einwirkung der Krankheitserreger, mögen diese nun in vollvirulentem, abgeschwächtem oder abgetötetem Zustande, formerhalten oder aufgelöst ihm einverleibt sein. Durch diese Zelltätigkeit, die im Sinne der Physiologie und Mechanik eine Arbeitsleistung darstellt, wird eine Zustandsänderung oder Umstimmung gewisser Zellen des Körpers herbeigeführt. Die Versuche über die Bildung der Antikörper bei Cholera und Bindungsversuche bei Tetanus sprechen dafür, daß bei den verschiedenen Infektionskrankheiten verschiedene Zellgruppen des Organismus vorwiegend für die Erzeugung der Immunkörper und Bindung der Gifte in Tätigkeit treten. Die entstehenden Antikörper sind spezifisch, d. h. nur gegen die Bakterienart wirksam, mit deren Hilfe sie dargestellt sind, und treten meist erst am 5.—10. Tage nach der Einverleibung des immunisierenden Agens auf. Sie verschwinden aber nach einiger Zeit wieder, während die Immunität, d. h. die Zustandsänderung des Körpers, bleibt.

In neuerer Zeit ist für dieses veränderte Verhalten des immunisierten Körpers gegenüber den zugehörigen spezifischen Antigenen das Wort „Allergie“ vorgeschlagen worden. Die Allergie braucht keineswegs immer mit einer Erhöhung der Widerstandsfähigkeit, d. h. mit einer echten Immunität einherzugehen, sondern wird häufig zunächst mit einem Stadium der Überempfindlichkeit, das man als „Anaphylaxie“ bezeichnet, eingeleitet.

„Allergie.“

Auch bei Infektionen, nach deren Ablauf scheinbar eine erhöhte Empfindlichkeit Platz greift, weil neue Infektionen stürmischer und rascher verlaufen als die erste, ist ein gesetzmäßiges, zur Immunität in nahen Beziehungen stehendes Verhalten festgestellt. Diese letzteren, früher rätselhaften Erscheinungen sind durch die Untersuchungen über Anaphylaxie bis zu einem gewissen Grade geklärt worden. Namentlich die Studien von *Friedberger* und *Doerr* über das Anaphylatoxin geben uns eine Erklärung für das scheinbar paradoxe Phänomen der erhöhten Empfindlichkeit und verstärkten Reaktion, für die sog. beschleunigte Frühreaktion *v. Pirquets*, die beobachtet werden kann, wenn der Infektionsstoff in die Gewebe immuner Individuen eingebracht wird. Diese Überempfindlichkeit Immuner ist ein besonderer Fall der Immunität. Durch die Abtötung der Infektionsstoffe im lebenden Körper unter dem Einfluß der bakteriziden Körpersäfte findet bei immunen Individuen die Bildung eines Giftes, des Anaphylatoxins, statt, das höchstwahrscheinlich durch die Komplemente (Fermente) unter dem Einfluß des Serums abgebaute Proteinstoffe bzw. Eiweißkörper aus der Leibessubstanz der Infektionserreger darstellt.

Die Zustandsänderung (Allergie) findet ihren Ausdruck in der Fähigkeit des Körpers, auf einen kleinen Reiz, den die spezifischen Infektionserreger liefern, sofort und an jeder Körperstelle die Antikörper zu bilden. Es handelt sich also um einen Zustand veränderter Reizbarkeit und beschleunigter Reaktionsfähigkeit. Ohne diese Begriffe kommen wir bei der Erklärung des Zustandekommens von Immunität nicht aus. Denn wenn man rein chemische Bindungs- und Affinitätsgesetze als maßgebend betrachten wollte, so ist das Mißverhältnis

zwischen Arbeit und Gegenleistung viel zu groß. Schon vor langer Zeit hat *v. Behring* darauf hingewiesen, daß aktiv gegen Tetanus hochimmunisierte Pferde eine histogene „Überempfindlichkeit“ gegen das Tetanustoxin besitzen können.

*Passive
Immunität.*

Eine **passive Immunität** erhalten wir durch eine Immunisierung, bei welcher der zu immunisierende Organismus sich nicht aktiv an der Neubildung von spezifischen Schutzstoffen, Antikörpern oder Immunstoffen beteiligt. Die Übertragung der Schutzstoffe auf die zu immunisierenden Individuen erfolgt hier im wesentlichen durch das Serum aktiv immunisierter Tiere, in dem sie enthalten sind. Der Organismus leistet außer der Resorption der fertigen Schutzstoffe verhältnismäßig wenig Arbeit, um in den Zustand der Immunität zu gelangen. Die passive Immunität dauert nur so lange an, als die einverleibten Schutzstoffe im Organismus des Tieres vorhanden sind. Sobald das fremde Serum und mit ihm die spezifischen Körper wieder ausgeschieden sind, was nach einigen Wochen oder höchstens Monaten der Fall ist, erlischt auch die Immunität.

Eine passive Immunität läßt sich nicht mit dem Blutserum der natürlich immunen Tiere, deren Immunität nicht künstlich gesteigert ist, übertragen. Hierin besteht ein grundlegender Unterschied zwischen den Stoffen, welche die natürliche Immunität, und denjenigen, welche die künstliche bedingen.

*Erworbene
Resistenz.*

Von der erworbenen Immunität scharf zu trennen ist die **erworbene Resistenz**. Die erworbene Resistenz kann eine allgemeine oder lokale sein und ist stets nur von kurzer Dauer im Gegensatz zur echten Immunität. Lokale Resistenz kann z. B. durch Stauungshyperämie erzeugt werden, allgemeine Resistenz durch die Einverleibung von tonischen Mitteln, die auf die blut- und leukozytenbildenden Organe wirken, z. B. Salzlösungen, Fleischextrakt usw. Bei der Resistenz fehlt das Spezifische, d. h. die Wirkung gegenüber nur einem bestimmten Infektionserreger, was sich auch in dem Fehlen spezifischer Veränderungen im Blut der zeitweilig resistent gemachten Individuen zeigt.

*Zustand-
kommen der
erworbenen
Immunität.*

Die **aktiv erworbene Immunität** ist ein spezifischer Vorgang. Sie kann entweder durch spontane natürliche Erkrankung oder durch künstliche Infektion erworben werden. Es ist besonders wichtig, daß eine langdauernde Immunität nicht nur nach schweren, sondern häufig auch nach den leichten, kaum merkbaren Erkrankungen zurückbleibt. Bei den einzelnen Infektionskrankheiten ist die Dauer der erzielten Immunität verschieden. Manche Erkrankungen, z. B. Scharlach und Pocken, hinterlassen Immunität für Lebenszeit, andere, z. B. Streptokokkenkrankungen, meist nur für kurze Zeit. Es spielen hierbei nicht nur Rassen- und individuelle Unterschiede der Kranken eine Rolle, sondern auch die Virulenz und Immunisierungskraft des Infektionsstoffes, die bei einer und derselben Bakterienart wechseln kann.

Außer durch das Überstehen von Infektionskrankheiten, wobei es sich um einen natürlichen oder spontanen Vorgang handelt, kann auch durch die künstliche spezifische Immunisierung

oder Schutzimpfung Immunität erzielt werden. Man kann Immunität gegen die lebenden Infektionsstoffe erzeugen oder gegen die Toxine der Mikroorganismen. Je nachdem lösliche Gifte von Bakterien (Toxine) oder die Infektionserreger selbst bzw. deren Leibessubstanzen (Endotoxine) einverleibt werden, erhält man eine antitoxische oder antiinfektiöse Immunität.

Die Giftimmunität soll hier nicht besprochen werden. Abgesehen davon, daß sie im Zusammenhange mit der passiven Immunisierung, im besonderen der Gewinnung der Antitoxine im folgenden Kapitel dargestellt wird, sind die löslichen sezernierten Gifte zur aktiven Immunisierung des Menschen nicht zu verwenden. Denn um höhere, für die Praxis allein brauchbare Grade von Giftimmunität zu erzielen, würden auch größere Mengen von Gift einverleibt werden müssen. Hiermit ist aber stets eine gewisse Gefahr für das zu immunisierende Individuum verbunden. Für die Erzeugung einer Giftimmunität beim Menschen kommt allein die passive Immunisierung in Frage, d. h. die Zuführung der Antitoxine, die beim Tiere durch Vorbehandlung mit Toxinen in steigenden Dosen, d. h. also durch aktive Immunisierung, gewonnen sind, eventuell in Kombination mit Toxin (Toxin-Antitoxin-Immunisierung v. Behrings bei Diphtherie).

Von Wichtigkeit für die Frage der künstlichen Immunisierung ist die Tatsache, daß das Vorhandensein der Schutzstoffe aber nicht in allen Fällen zur Erklärung aller Immunitätsvorgänge ausreicht. Denn bei verschiedenen Erkrankungen tritt eine echte allgemeine Immunität ein, ohne daß es bisher gelungen wäre, spezifische Schutzstoffe mit Sicherheit nachzuweisen. Andererseits wird auch bei verschiedenen Infektionen beobachtet, daß die Immunität fehlt oder nur eine geringe ist, trotzdem Schutzstoffe im Körper in ziemlicher Menge kreisen. Die Tatsache, daß bei verschiedenen Infektionskrankheiten, z. B. bei Typhus und bei Cholera, der Gehalt des Körpers an Schutzstoffen Anhaltspunkte für den Grad der Immunität gibt, darf deshalb nicht verallgemeinert werden, und es müssen vor allen Dingen noch andere Momente zur Erklärung der langdauernden Immunität auch bei denjenigen Infektionskrankheiten herangezogen werden, bei denen die Schutzstoffe nach dem Überstehen der Krankheit oder nach experimenteller Einverleibung der Krankheitserreger nicht in größerer Menge im Blute nachweisbar sind. Die Schutzstoffe stellen einen gewissen Gradmesser für die Intensität der Immunitätsreaktionen dar, aber sie reichen nicht zur Erklärung aller Immunitätsvorgänge aus. Menschen, die Typhus oder Cholera durchgemacht haben, sind oft viele Jahre gegen neue Infektionen immun, obwohl in ihrem Blute Schutzstoffe nicht in größerer Menge vorhanden sind, als bei normalen bzw. nicht immunen Individuen. Wir können, wie *Sobernheim* sagt, „die Schutzstoffe wohl in vielen Fällen als den Ausdruck. Maßstab der Immunität eines Individuums und wichtigstes Schutzmittel des Körpers betrachten, müssen aber bei manchen Formen den Kern und das eigentliche Wesen der erworbenen Unempfänglichkeit noch in einer besonderen Widerstandsfähigkeit der Gewebe erblicken. Er spielt ohne Frage bei einer ganzen Reihe von Fällen neben der Wirkung der gelösten Schutzstoffe des Blutes eine spezifische, biologische Umstimmung, eine Unempfänglichkeit

des Gewebes bzw. bestimmter Zellkomplexe für den Infektionsstoff eine sehr bedeutsame Rolle“.

Es ist sehr wohl denkbar und auch durch Versuche, namentlich von *A. v. Wassermann*, nachgewiesen, daß der immune Organismus tatsächlich in anderer Weise mit der Bildung von Antikörpern reagiert, als der nicht immune. Die Gewebe sind umgestimmt in dem Sinne, daß sie z. B. auf den gleichen Reiz, auf den normale Individuen nur eine geringe Menge von Antikörpern erzeugen, relativ große Mengen derselben in kürzester Zeit produzieren. Durch das einmalige Überstehen der Krankheit, sei es der auf natürliche Weise zustande gekommenen oder der experimentell erzeugten, haben die Körperzellen gelernt, rascher auf den spezifischen Reiz hin als Reaktionsprodukte die Antikörper zu liefern. Die Zellen sind in einen Zustand veränderter Reizbarkeit gelangt. Dieser Zustand kann während des ganzen Lebens eines Individuums andauern.

Zur Erklärung dieser scheinbar rätselhaften Phänomene liegt es nahe, vergleichsweise die Vorgänge in den Ganglienzellen des Großhirns heranzuziehen, z. B. bei den Erinnerungsbildern. Es ist bekannt, daß ganz kurzdauernde Reize, die die Ganglienzellen ein einzigesmal durchlaufen haben, eine Zustandsänderung, Umstimmung oder Umlagerung des Protoplasmas in diesen Ganglienzellen hervorrufen, die sich oft nach vielen Jahren wieder dokumentiert, wenn auf gleiche oder ähnliche Reize hin in den gleichen Ganglienzellen dieselben Zustände erzeugt werden. Es entstehen so die Erinnerungsbilder. Das Analogon dieser in den Ganglienzellen des Großhirns sich abspielenden Vorgänge ist die spezifisch gesteigerte Widerstandsfähigkeit bestimmter Organe und Gewebe, die wir als Immunität bezeichnen.

Eine neue, beachtenswerte, durch experimentelle Belege allerdings bisher nicht gestützte Hypothese als Versuch einer einheitlichen Erklärung der Immunitätsvorgänge, besonders der erworbenen Immunität hat *v. Liebermann* unter dem Namen „Selektionshypothese“ aufgestellt. Dieser Autor geht von der Anschauung aus, daß beim Kampfe von Infektionsstoff und Gewebszellen die schwachen Zellen zugrunde gehen, während die widerstandsfähigen am Leben bleiben und mit ihren Nachkommen die immunen Gewebe des Körpers darstellen. Der Grad der Immunität hängt von der Zahl der zugrunde gegangenen, wenig resistenten einerseits und der sie ersetzenden resistenten Gewebszellen andererseits ab. Die Antikörper stellen die gelösten kolloiden Stoffe der zugrunde gegangenen Zellen und ihrer Reaktionsprodukte mit den Infektionsstoffen dar und sollen von der lebenden Zelle vor deren Zugrundegehen erzeugt werden. Die Theorie *v. Liebermanns* kommt hierbei also mit den herrschenden Immunitätstheorien, namentlich der *Ehrlichschen*, wieder zusammen. Sie unterscheidet sich von der letzteren eigentlich nur dadurch, daß die Antikörper nach *Ehrlich* nicht durch Zugrundegehen der Zellen, sondern durch Abstoßung und Regeneration einzelner Teile nach dem *Weigertschen* Regenerationsgesetz entstehen. Auch bezüglich des letzteren berühren sich beide, wie aus einer Vergleichung der Erklärung der aktiven Immunität durch *v. Liebermann* und *Ehrlich* hervorgeht. Die Spezifität der serologischen Reaktionen erklärt *v. Liebermann* damit, daß die bei der Verbindung von lebendem Virus und Zellprotoplasma entstehenden Reaktionsprodukte als Teile der Antikörper, in denen sie, wenn auch noch so gering an Menge, enthalten sind, als Katalysatoren diejenige Reaktion begünstigen, aus der sie selbst entstanden sind.

Die Theorie kann neue Versuchsanordnungen und Prüfungen älterer Immunitätstheorien wohl anregen und ist in diesem Sinne beachtenswert, ob sie nun experimentell völlig begründbar ist oder nicht.

Lokale
aktive
Immunität.

Besonders manche Erscheinungen, die in das Gebiet der lokalen Immunität gehören, lassen sich ungezwungen auf eine immunisatorische

Umstimmung der Gewebe zurückführen. Die **lokale aktive Immunität** ist allerdings, nach den Untersuchungen der neueren Zeit keineswegs in ihrem Mechanismus immer gleichartig, bei dem größten Teil der Fälle aber läßt sie sich dadurch erklären, daß die umgestimmten Zellen im Bedarfsfalle spezifische Antikörper in erhöhter Menge erzeugen. Wir wissen durch die Untersuchungen von *Wassermann* und *Citron*, *Römer* und *v. Dungern*, daß die Ansammlung der Antikörper vielfach an denjenigen Stellen stattfindet, an denen die Infektion, sei es die natürliche oder künstliche, erfolgte (z. B. bei der künstlichen Immunisierung an den Stellen, an denen das Antigen injiziert wurde). Es kommt vielfach auf den Zeitpunkt an, in dem in solchen Fällen die Prüfung der verschiedenen Gewebsflüssigkeiten auf Antikörper erfolgt. Injiziert man z. B. einem Tier eine immunisierende Dosis eines Antigens intraperitoneal, so ist einige Zeit darauf ein starker Gehalt des Peritonealsaftes an spezifischen Schutzstoffen nachweisbar, während das Blut noch relativ wenig Antikörper enthält. Die Bildung der Schutzstoffe erfolgt also hier zunächst lokal und erklärt so die hohe Widerstandsfähigkeit, die das Peritoneum gegenüber einer Infektion der gleichen Art schon kurze Zeit nach der Infektion besitzt. In anderen Fällen ist die lokale Immunität allerdings nicht durch die Bildung spezifischer Antikörper zu erklären. Es ist dann vielfach zur Erklärung auf die immunisatorische Umstimmung der Zellen hingewiesen, die sich z. B. in erhöhter Fähigkeit, die Bakterien zu fressen, also im Sinne der *Metschnikoffschen* Phagozytose theorie kundgibt. Aber auch in diesen Fällen, wo also eine Antikörperbildung durch Nachweis eines erhöhten Gehaltes der die Zellen umgebenden Flüssigkeit an Antikörpern nicht nachgewiesen werden kann, ist die Wirkung von Antikörpern bei der lokalen Immunität nicht auszuschließen. Mehrere Forscher sind zu der Ansicht gelangt, daß in den Geweben, die aktive lokale Immunität aufweisen, die immunisatorisch umgestimmten, mit einer erhöhten spezifischen Reaktionsfähigkeit ausgestatteten Zellen imstande sind, die Antikörper in dem Augenblick, wo eine neue Infektion stattfindet, sofort zu erzeugen. Die Gifte der Krankheitserreger oder diese selbst bilden dann den Reiz für die beschleunigte Reaktion, die den Ausdruck einer aktiven Immunität darstellt (beschleunigte Reaktion im Sinne *v. Pirquets*). Es fehlen allerdings hier zum Teil noch die experimentellen Grundlagen, ohne die eine völlige Erklärung des Wesens der lokalen Immunität kaum möglich ist.

Für jede Infektionskrankheit ist es durch die spezifischen Eigenschaften der Erreger a priori festgelegt, ob die Immunität auf Giftfestigkeit beruht oder durch direkte antiinfektiöse Wirkungen bedingt wird. Es bestehen auch bei den verschiedenen Tierarten bezüglich der einzelnen spezifischen Infektionen keine Unterschiede. Das gilt auch für die künstliche Immunisierung (Schutzimpfung). Hier liegt also ein Gesetz vor, das sich durch verschiedenartige Anordnung der Versuche nicht beeinflussen läßt. „Wir sind im allgemeinen nicht imstande, durch das Experiment hieran willkürliche Änderungen vorzunehmen und etwa statt der Giftfestigkeit Infektionsfestigkeit oder umgekehrt statt Infektionsfestigkeit Giftschutz zu erzeugen“ (*Sobernheim*).

Die verschiedenen Methoden, die für die Immunisierung vorge schlagen sind, lassen sich am besten in folgendes Schema einreihen:

I. Aktive Immunisierung mit Infektionserregern allein:

1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
3. mit abgetöteten Infektionserregern, die in ihrer Form erhalten, mechanisch zerkleinert oder chemisch in Lösung gebracht sein können.

II. Aktive Immunisierung, kombiniert mit passiver Immunisierung:

1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
3. mit abgetöteten Infektionserregern,
4. mit sensibilisierten Infektionserregern,
 - a) gleichzeitig (Simultanmethode),
 - b) verschiedenzeitig (Sero-Vaccination im besonderen).

Methoden der
aktiven
Immunisierung.

Die verschiedenen **Methoden der aktiven Immunisierung** sind in bezug auf die Schutzkraft, die sie verleihen, keineswegs gleichwertig. Je nachdem die aktive Immunisierung allein oder in Kombination mit der passiven angewandt wird, wird die Immunität, vom Augenblick der Einverleibung des Immunisierungsmittels ab gerechnet, in verschiedener Zeit erreicht. Bei der mit der passiven kombinierten aktiven Immunisierung tritt die Immunität infolge der Schutzstoffe, die fertig gebildet mit dem Immunserum einverleibt werden, sofort auf. Wird aber die aktive Immunisierung allein, ohne Benutzung der Schutzstoffe des Serums, angewandt, so wird das zu immunisierende Individuum erst nach Verlauf einiger Tage (meistens zwischen dem 5. und 15. Tage) für die Infektion unempfindlich. Die Reaktion des Organismus beginnt naturgemäß, sobald die Immunisierungsstoffe resorbiert werden, und führt schon bald zur Bildung der spezifischen Stoffe, der Bakteriolyse, Agglutinine oder Antitoxine. Bis zum 5. Tage werden diese Körper allerdings vorwiegend in der Milz und im Knochenmark, ihren Hauptbildungsstätten, aufgespeichert. Erst am 5. Tage beginnen die spezifischen Stoffe in größerer Menge in das Blut überzutreten. Sobald der zur Bindung der Bakteriensubstanz an die Zellen führende Reiz ganz abgeklungen ist, hört auch die Bildung und Abstoßung der Immunkörper auf. Es werden dann freie, im Blute kreisende Antikörper nicht mehr zu finden sein; wohl aber kann die Zustandsänderung der Zellen, wie oben begründet, zeitlebens bestehen bleiben. Die rein chemisch-physikalische Theorie, die nur das Gesetz der chemischen Massenwirkungen berücksichtigt, würde bei der Erklärung der Immunitätsvorgänge hier im Stiche lassen.

Vielfach wird angenommen, daß bis zum Eintritt der Immunität nach der Injektion des Schutzimpfstoffes im allgemeinen eine erhöhte Empfänglichkeit des Individuums bestände. Mit Hilfe der *Ehrlich'schen* Theorie, die später skizziert werden soll, würde sich dies ohne Schwierigkeiten erklären lassen. Da nämlich die spezifische Immunisierung als eine Steigerung der natürlichen Immunität aufgefaßt werden kann und so zustande kommt, daß die Immunisierungsstoffe an die Rezeptoren der Körperzellen herantreten und sich mit ihnen binden, so wird bis zum Abstoßen der infolge dieser Bindung überschüssig erzeugten, frei-

werdenden Antikörper ein geringerer Gehalt des Blutes an freien Antikörpern vorhanden sein („negative Phase“).

Die negative Phase kann in bezug auf den Gehalt des Blutes und der Körpersäfte an Schutzstoffen als nachgewiesen betrachtet werden. Die Frage, ob damit aber auch der Gehalt des Gesamtkörpers an diesen spezifischen Stoffen sowie die Immunität der Gewebe herabgesetzt ist, ist noch nicht einwandfrei experimentell entschieden. Die Erfahrungen, die in der Praxis gesammelt sind, sprechen gegen das Vorkommen einer negativen Phase in dem Sinne, daß die Empfänglichkeit eines Individuums nach der Injektion von Schutzimpfstoffen zunächst herabgesetzt ist.

Welches der Verfahren für die Immunisierung und Schutzimpfung bei den einzelnen Krankheiten am zweckmäßigsten angewandt wird, darauf soll bei der Besprechung der letzteren eingegangen werden. Stets sollte man sich, mag man nun im Laboratoriumsversuch Tiere immunisieren oder in der Praxis Schutzimpfungen bei Menschen oder Tieren vornehmen, vor Augen halten, daß die Zustandsänderung des Körpers, die wir durch die Immunisierung erreichen wollen, nicht ohne energische Reaktion des Körpers, die als Ausdruck einer Arbeitsleistung aufzufassen ist, erworben werden kann.

Als Indikatoren für die durch ein Immunisierungsverfahren erreichte Umstimmung des Körpers leisten bezüglich der antiinfektiösen, gegen die lebenden Erreger gerichteten Immunität die Bakteriolyse die besten Dienste, soweit sie überhaupt bei der Immunisierung entstehen. Im übrigen wird der Erfolg eines Immunisierungsverfahrens beurteilt:

*Beurteilung
der Erfolge
von
Immunisierungs-
verfahren.*

1. durch die Statistik, die bei Bewertung von Immunisierungsverfahren an Menschen und Tieren eine große Rolle spielt;

2. durch den Tierversuch: die immunisierten Tiere werden direkt auf ihre Immunität durch experimentelle Infektion geprüft. Diese Methode ist naturgemäß die rationellste, da sich in diesem Falle sämtliche dem Tiere zur Verfügung stehenden Schutzkräfte zur Schutzwirkung entfalten können;

3. durch Untersuchung des Blutserums der geimpften Individuen auf spezifische Stoffe. Sowohl bei der natürlichen, als auch bei der künstlichen Immunisierung können verschiedene Stoffe auftreten: Antitoxine, Bakteriolyse, Agglutinine, Präzipitine, Opsonine (Bakteriotropine), Anti-Endotoxine und vielleicht noch andere. Welche von diesen Antikörpern der tierische oder menschliche Organismus als Reaktionsprodukte liefert, das hängt vor allem von den Stoffen ab, die zur Erzielung der Reaktion einverleibt sind. Lösliche Toxine (sezernierte Gifte) liefern Antitoxine, die Bakterienzellen geben Bakteriolyse und Agglutinine, unter Umständen auch Präzipitine, Opsonine (Bakteriotropine) usw. Doch gibt es in dieser Beziehung große Differenzen bei der Vorbehandlung mit den verschiedenen Bakterien.

Es ist Ehrlichs Verdienst, die zahlreichen Beobachtungen über Immunitätserscheinungen vom biologisch-chemischen Gesichtspunkte in einer einheitlichen Theorie dargestellt zu haben. Diese Theorie hat klärend gewirkt, weil sie sich an einfachere und bekanntere chemische Vorstellungen anlehnt, und ist heuristisch wertvoll geworden.

Darstellung von Serumpräparaten in der Praxis.

Fast alle für die menschliche Therapie in Frage kommenden Serumpräparate werden an Pferden hergestellt, die gesund und kräftig

sein und sich bei der Prüfung mit Mallein als rotzfrei erwiesen haben müssen. Um die Einschleppung von Seuchen möglichst zu verhüten,

Fig. 19.



Isolierstallungen und Hauptstallungen für Pferde mit Laufhöfen.
(Schweizer Serum- und Impfinstitut.)

sind mindestens zwei Stallgebäude für jedes Serum-Institut notwendig, ein Hauptstall und ein Isolierstall (Fig. 19 und 20). Die Pferde müssen während der Immunisierungsperiode täglich im Freien in Laufhöfen bewegt werden. Die zur Serumgewinnung dienenden Tiere dürfen weder zu jung, noch zu alt sein; als besonders geeignet haben sich solche im Alter von 4—7 Jahren erwiesen. Man zieht Tiere von dunkler Farbe den Fuchsen, Schimmeln und Schecken vor, weil das Serum der letzteren viel

Fig. 20.



Inneres der Stallungen mit Pferdeständen.

häufiger Serumexantheme bei empfindlichen Personen veranlaßt, als das von Rappen und braunen Pferden. Bevor bei den Tieren die Vorbehandlung begonnen wird, werden sie in einen Quarantänestall eingestellt, wo sie von einem Tierarzt auf ihren Gesundheitszustand genau beobachtet werden. Nach einer Quarantänezeit von 4 Wochen werden die Pferde in den für die Immunisierungstiere be-

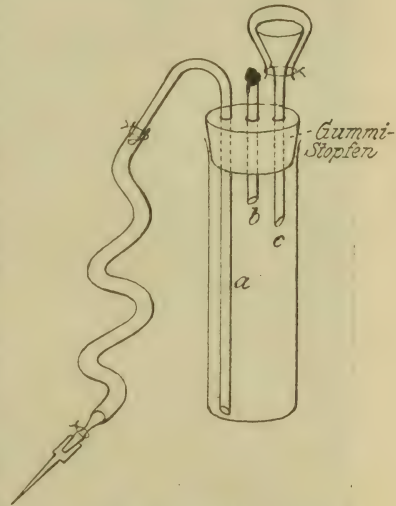
stimmten Hauptstall gebracht. Die Stallungen müssen hell, mit Lüftungseinrichtungen versehen und so eingerichtet sein, daß die Dejekte leicht

entfernt und desinfiziert werden können. Während der Quarantänezeit prüft man, ob die Pferde sich für die Serumgewinnung eignen. Es wird festgestellt, ob das durch eine Probeblutentnahme gewonnene Serum sich klar und in genügender Menge abscheidet. Dies ist nur der Fall, wenn der bei der Gerinnung entstehende Blutkuchen sich fest und gut zusammenzieht und wenn die Blutkörperchen nicht Neigung zu schnellem Zerfall und zur Lösung aufweisen. Das Serum darf sich also nicht rot färben. Nur ruhige Pferde, die weder beißen, noch schlagen und gegen Schmerz nicht sehr empfindlich sind, eignen sich für die Immunisierung.

Für die Injektionen verwendet man mit Vorliebe Apparate, wie sie in Fig. 21 abgebildet sind. Mittelst dieser läßt sich auch lebende und gefährliche Mikroorganismen enthaltendes Material ohne Gefahr einspritzen. Wie die Abbildung zeigt, trägt eine zylindrische Glasflasche von etwa 4 oder 6 cm Durchmesser und 40–60 cm Höhe in ihrer Öffnung einen dreifach durchbohrten Gummistopfen. Durch die erste Bohrung führt ein nach außen und abwärts gebogenes Steigrohr *a*, das bis auf den Boden der Flasche reicht; durch die zweite Bohrung geht ein kurzes, mit Watte verstopftes Luftzuführungsrohr *b* und durch die dritte das Ausflußrohr *c* eines Trichters. An dem nach außen mündenden abgeboogenen Ende des Steigrohres ist ein etwa 1:20 bis 1:50 m langer Gummischlauch fest angebracht, der in seinem unteren Ende fest eingebunden eine Metallolive mit Ansatz trägt, auf den eine tropfsicher eingeschliffene Injektionsnadel von etwa 10–12 cm Länge paßt. Behufs Sterilisation wird die Hohl-nadel entfernt, das untere Ende des Gummischlauches mit Watte umwickelt und mit der Olive in ein Reagenzglas eingesteckt, der Trichter mit einem Pergamentpapier überbunden und das Ganze im gespannten Dampf 20 Minuten lang sterilisiert.

Will man injizieren, so füllt man zunächst durch den Trichter eine auf 36° vorgewärmte Kochsalzlösung ein und saugt dadurch, daß man den Schlauch von oben nach unten allmählich zusammenquetscht, mit den Fingern die Flüssigkeit im Steigrohr bis über den toten Punkt. Wenn sie dann gleichmäßig ausfließt, setzt man dicht über der Olive einen Quetschhahn auf: es befindet sich demgemäß im Steigrohr bis zur Mündung der Olive nur sterile Kochsalzlösung. Hierauf gießt man durch den Trichter das zu injizierende Kulturquantum ein, was ohne jedes Verspritzen von Flüssigkeit ausgeführt werden kann, und spült mit etwas Kochsalzlösung die benetzten Teile des Trichters ab, sodaß keine Kultur auf dem Trichter zurückbleibt: die Flasche ist jetzt verwendungsbereit. Dem Pferde wird unterdessen die Haut über der Jugularis rasiert, eine Maßnahme, die bei Verwendung infektiösen Materials dringend anzuraten ist, damit man die Injektionswunde nachher gut übersehen, desinfizieren und mit einem Verband bedecken kann. Nach Waschung der Haut mit Seife, Bürste und Wasser und darauffolgender Desinfektion mit 1prom. Sublimatlösung wird mit einem um den Hals geschnürten Riemen, der an der Stelle der Jugularis einen untergeschobenen, etwa faustgroßen festen Wattebausch auf die Vene drückt, die notwendige Stauung des Blutgefäßes herbeigeführt. Unter Aufheben einer Hautfalte über der Vene sticht man von oben her zentripetal die in schwacher Sodatlösung $\frac{1}{2}$ Stunde lang ausgekochte Hohl-nadel ein, setzt, wenn es gleichmäßig aus der Nadel blutet, sofort die Olive fest auf und umwickelt die Verbindungsstelle mit in Sublimatlösung getauchter Watte. Von einem Gehilfen wird dann die Stauungsumschnürung gelöst und nach Öffnen des auf dem Gummischlauch sitzenden

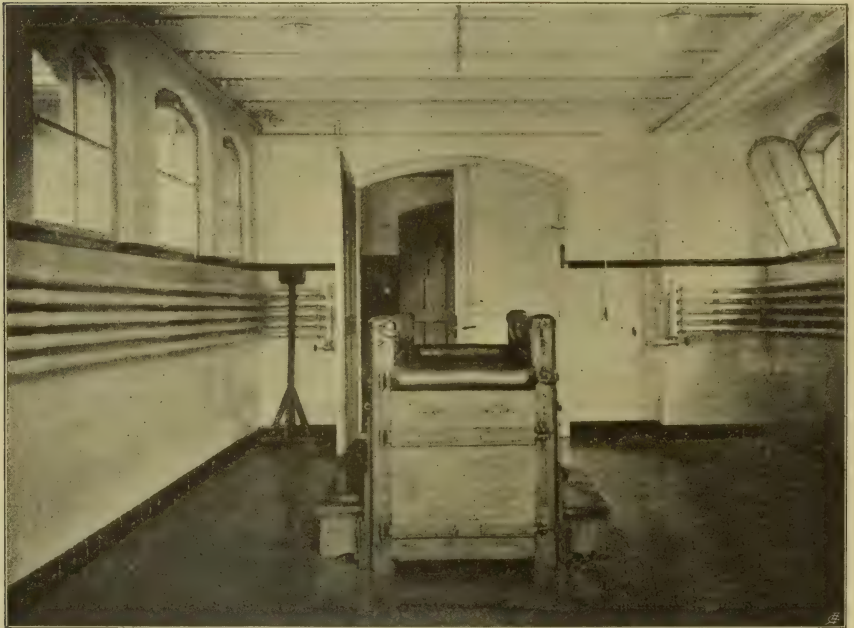
Fig. 21.



Injektionsapparat.

Quetschhahns und Hochheben des Apparates fließt nun zunächst die im Schlauch befindliche Kochsalzlösung und hinterher die erwärmte Kulturflüssigkeit ein. Kurz bevor alles eingeflossen ist — d. h. das Steigrohr muß noch in Flüssigkeit tauchen, damit keine Luft in das Gefäßsystem eingepreßt wird —, schließt man den Quetschhahn, füllt wieder warme Kochsalzlösung auf und injiziert weiter. Durch Wiederholen dieser Spülung erreicht man es, daß schließlich nur noch wenige Keime in der zuletzt zu injizierenden Flüssigkeit übrig bleiben: nachdem die Flüssigkeit aus dem Trichter größtenteils ausgeflossen ist, wird der Quetschhahn geschlossen. Die Hohnadel wird hierauf unter festem Andrücken eines großen Sublimatwattebausches direkt aus der Wunde in diesen Bausch zurückgezogen, etwa austretendes Blut sofort sorgfältig mit Tupfern aus Sublimatwatte abgetupft und endlich durch eine kurze Kompression mit einem solchen Tupfer die Blutung gestillt. Nadel, Schlauch

Fig. 22.



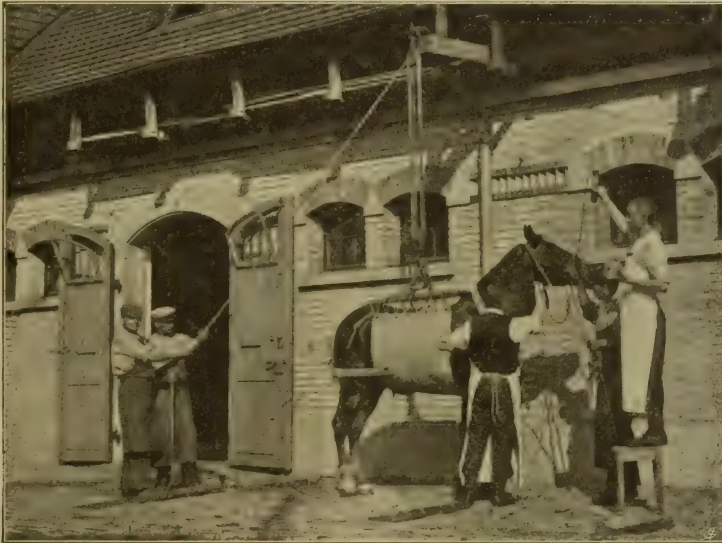
Operationshalle des Schweizer Serum- und Impfinstitutes in Bern mit Zwangstall für die Vornahme von Injektionen.

und Injektionsapparat werden sofort nach Herausnahme der Nadel in einen untergehaltenen Holzbottich, der mit 2proz. Lysollösung gefüllt ist, eingelegt, nachdem man den Gummistöpsel etwas gelüftet und den Quetschhahn abgenommen hat. Die Einstichstelle am Halse des Pferdes, die bis zu diesem Zeitpunkte von einem Gehilfen mittelst Sublimatwattebausch komprimiert wurde, wird dann mit Jodtinktur (1:4) bestrichen und mit Watte und Kollodium verschlossen. Der Apparat verbleibt in dem Holzbottich bis zum nächsten Tage, worauf er nach sorgfältiger Abspülung des Lysols und Reinigung wieder zusammengesetzt und für den nächstmöglichen Gebrauch sterilisiert wird.

Damit die Tiere, selbst wenn sie unruhig werden, möglichst wenig Schaden durch Schlagen usw. anrichten können, werden sie zur Vornahme der Injektionen in den sogenannten Zwangstall eingestellt. Dieser besteht, wie aus Fig. 22 ersichtlich ist, aus 4 gepolsterten Seitenwänden, die mittelst starker Eisenvorrichtung an 4 starken und fest-

stehenden Holzpfehlen befestigt sind. Die vordere und hintere Wand bilden zugleich die Vorder- und Hintertür. Wenn große Flüssigkeitsmengen injiziert werden sollen, empfiehlt es sich, die Pferde mittelst einer Schwebevorrichtung (Fig. 23) zu suspendieren, damit die nach solchen voluminösen Injektionen sehr schnell auftretenden akuten Reaktionen das Pferd nicht zu Fall bringen. Wird das Pferd nach der Injektion ohnmächtig, so kann man es mit dem Suspensionsapparat ganz langsam zu Boden lassen, ohne daß es sich verletzt. Das Auf- und Abwinden des Pferdes wird mit Hilfe eines Flaschenzuges bewerkstelligt, der an einem starken Balken befestigt ist.

Fig. 23.



Schwebevorrichtung zur Unterstützung der Pferde bei Injektion großer Flüssigkeitsmengen.

Die erwähnten akuten Reaktionen stellen sich fast stets ein, wenn den Tieren große Mengen von Bakterien oder deren Giften intravenös einverleibt werden. Sie bestehen in starker Atemnot, Unruhe, profusem Schweißausbruch und Bewußtlosigkeit. Wenn die Tiere stürzen, so bleiben sie häufig 10—20 Minuten dyspnoisch am Boden liegen und erholen sich nur langsam.

Weitere Reaktionerscheinungen treten vom Abend des Injektionstages an auf; sie äußern sich in Unruhe, Freßunlust, Schüttelfrösten, Temperatursteigerungen, profusen Durchfällen und ödematösen Schwellungen der Extremitäten, besonders an den Gelenken. Diese Erscheinungen können sich, namentlich im Anfange der Immunisierung, bis über zwei Wochen erstrecken. Mit zunehmender Höhe des Immunitätsgrades wird ihre Dauer immer kürzer und beträgt später nur 3—5 Tage. Trotzdem ist es gut, den Tieren zwischen den Injektionen je nach Maßgabe etwas Erholung zu gönnen. Jedenfalls sprechen die bisher gemachten Erfahrungen entschieden für dieses Vorgehen. Eine

besondere Erholungszeit muß den Pferden zuteil werden, wenn die wöchentlich vorgenommenen Wägungen ein andauerndes Sinken des Gewichtes der Tiere ergeben.

Bei dem Zustandekommen der akuten Reaktionen spielt die Anaphylaxie, hervorgerufen durch die wiederholte parenterale Einfuhr der in den Bakterien enthaltenen Eiweißkörper, eine Rolle. Es entsteht ein Anaphylatoxin, das als „Bakterienanaphylatoxin“ bezeichnet wird. Dieser giftige Körper kann auch im Reagenzglas hergestellt werden durch Mischung von Komplement, Bakterienextrakten und Serum der gegen die betreffenden Bakterieneiweißarten durch die Immunisierung anaphylaktisch gemachten Tiere. Die akuten Todesfälle bei der Immunisierung sind zum Teil auf dieses Gift zurückzuführen.

Fig. 24.



Eintrittsvorraum des Isolierstalles.

Alle intravenösen Injektionen mit lebenden, infektiösen Kulturen werden im „Isolierstall“ vorgenommen, an dessen Bauart folgende Anforderungen zu stellen sind. Die äußere Konstruktion (Mauern, Türen, Fenster, Ventilations- und Exkrementabfuhröffnungen) muß derartig sein, daß das Einwandern von Ratten und anderen Tieren möglichst ausgeschlossen ist. Ferner sind im Stalle anzubringen:

1. dunkle, nur künstlich von innen zu beleuchtende Eintrittsvorräume, die das Eindringen von Fliegen und Bremsen in den eigentlichen Stall hindern, mit Doppeltüren, die sich nicht zu gleicher Zeit öffnen lassen (Fig. 24). In diesen Räumen sind zugleich Umkleegelegenheiten und Desinfektionseinrichtungen für das ein- und austretende Personal vorzusehen;
2. fliegensichere Fenstervergitterungen und Ventilationsöffnungen;
3. ein System geschlossener Einzelstallungen zur Isolierung injizierter Pferde;
4. Suspensionseinrichtungen in den letzteren;
5. große Operationshalle mit Zwangstand (S. 130) für die Injektionen und großem, aufklappbarem Operationstisch für die Entblutungen.

Ein sehr wesentlicher Punkt, der bei der Anlage eines Isolierstalles für Serumpferde zu beachten ist, ist die Gewährleistung einer möglichst baldigen wirksamen Desinfektion des Mistes und des Urins innerhalb des Stalles. Diese wird in einer auszementierten Grube vorgenommen, in der Mist und Urin mit Kalkmilch versetzt werden und einige Zeit in Kontakt bleiben. Alle Stände müssen in der Bodenpflasterung ein starkes Gefälle nach hinten zur Stallgassenrinne aufweisen, welche letztere selbst ebenfalls durch starkes Gefälle sich schnell

in die Grube entleeren kann. Die Grube selbst hat in einer gewissen Höhe einen Überlauf, der die überschüssige, desinfizierte Flüssigkeit in die Kanalisation ablaufen läßt. Die Streu in den Stallungen sei Torf, auf dem man den abgebauten Mist gut sieht und zum Transport in die Grube leicht wegnehmen kann, und der auch noch die gute Eigenschaft hat, daß er die Überläufe nicht so leicht verstopft wie Stroh. Futtervorräte dürfen, weil sie Nagetiere anlocken, im Stalle nicht gehalten werden, sondern müssen jedesmal von außen oder besser von oben aus dem ratten- und mäuseicher abgesperrten Dachstock in die isolierte Futterkammer eingebracht werden, von wo die Verteilung an die einzelnen Tiere zu erfolgen hat.

Blutentnahme. 14 Tage bis 3 Wochen nach der letzten Kulturinjektion, also zu einer Zeit, wo man absolut sicher sein kann, daß kein freies Toxin und keine lebenden Bakterien mehr im Blut zirkulieren, und nachdem man sich vorher in gewissen Zwischenräumen durch Agglutinations- und Wertigkeitsproben von dem Fortschritt der Immunisation überzeugt hat, wird das Pferd durch mehrstündiges Hungern zur Blutentnahme vorbereitet, damit keine Darmbakterien, die beim Pferd bekanntlich nach jeder Nahrungsaufnahme ins Blut übertreten, das Blut und das aus ihm zu gewinnende Serum infizieren. Nach Einstellung des Tieres in den Zwangstand wird die Haut über der Jugularis externa rasiert, mit Seife, Bürste und Wasser gereinigt und mit 1prom. Sublimatlösung desinfiziert. Nach Anlegung eines kleinen Schnittes über der Vene stößt man in die freigelegte und vorher durch einen Riemen und unterlegten Wattebausch gestaute Vene eine mit Troikart armierte Kanüle ein, setzt nach Herausziehen des Troikarts an die Kanüle einen Gummischlauch mit Ansatzolive und Ausflußglasrohr (alles vorher in gespanntem Dampf sterilisiert) an und läßt das Blut in bereitstehende sterilisierte große Glastöpfe einfließen. Letztere haben zylindrisches Format mit flachem Boden, 2 l Inhalt und tragen oben von innen nach außen folgende Bedeckungen: 1. ein Pergamentpapier, das fest auf die Öffnung des Topfes aufgebunden ist; 2. einen darüber ziemlich dicht passenden Deckel von galvanisiertem Zink mit überfallendem Rand und einer exzentrisch gelegenen, etwa 1·5 cm weiten runden Öffnung; 3. ein Pergamentpapier, das wieder fest über diesen Deckel gebunden ist (Fig. 26).

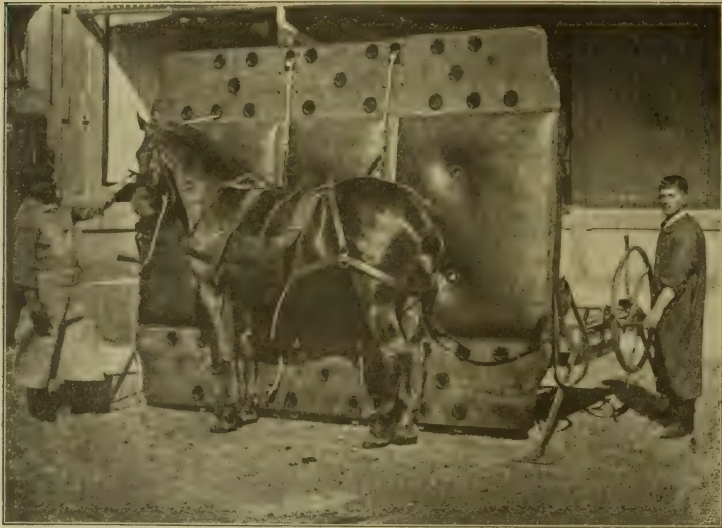
Unmittelbar vor der Füllung wird zunächst das obere Pergamentpapier weggenommen. Dann stößt man das Ausflußglasrohr durch die Öffnung im Zinkdeckel und das untere Pergamentpapier hindurch und läßt nun das Blut einfließen. Ist der Topf genügend mit Blut gefüllt, so zieht man das Rohr heraus und verschließt die Öffnung durch Drehen des Metalldeckels.

Unter gewissen Umständen kann es notwendig werden, Pferde ganz zu entbluten, z. B. wenn sie ihre letzte Immunisierungskampagne beendet haben oder zu weiterer Vorbehandlung nicht mehr geeignet sind. Zu diesem Zwecke wird das Tier in der vorher desinfizierten Operationshalle des Isolierstalles vermittelst des auf- und abklappbaren Operationstisches (Fig. 25) schonend umgelegt und auf dem Tischblatt fixiert. Nach Rasieren, Reinigung und Desinfektion der Halspartie über der Drosselfurche wird unter Vermeidung der Jugularis externa die von dieser nach innen und oben liegende Karotis aufgesucht, auf etwa 5 bis 6 cm herausgehoben und unter Schonung des abpräparierten Vagus peripherwärts mit einem starken Seidenfaden unterbunden. Zentralwärts wird in einer Entfernung von 4—5 cm von der ersten Ligatur eine Péansche Klemme angelegt. In das zwischenliegende, in der Regel etwa daumendicke Stück des Gefäßes wird nun eine passende Troikartkanüle fest eingebunden und mittelst seitlicher Ligaturen ihr Verbleiben im Gefäß gesichert. Nach Aufsetzen des zugehörigen, mit Olive und Ausflußglasrohr montierten Gummischlauches wird der Péan abgenommen und das ausfließende Blut bis zum Tode des Pferdes in Gläsern auf-

gefangen. Auf diese Weise kann man in schonendster Weise das Maximum des Körperblutes vollständig aseptisch auffangen.

Das Blut wird sofort in besonders zu diesem Zweck auf etwa 20° C erwärmten Räumen aufgestellt, damit eine gute Koagulation und Abscheidung des Serums gewährleistet wird. Nach 24 Stunden wird das Serum steril abpipettiert und in große sterile Glasflaschen gebracht. Es erhält einen Zusatz von 0.5% Phenol und kommt zur Klärung längere Zeit in den Kühlraum. Die Klärung des Serums kann auch durch Zentrifugieren herbeigeführt werden. Die zur Aufbewahrung des karbolisierten Serums dienenden Kühlräume sind nach dem Prinzip der in Schlachthäusern und Markthallen größerer Städte vorhandenen konstruiert. Der Raum, in dem die Zentrifuge aufgestellt ist, sollte zu keinem anderen Zwecke benutzt werden. Wände und Fußboden müssen genau wie im Operationsraum eingerichtet und abwaschbar sein. Nachdem der Klärungsprozeß vollendet ist, wird das Serum in sterile Ein- oder

Fig. 25.



Großer aufklappbarer Operationstisch mit aufgestelltem Pferd für totale Entblutungen.
(Modell des Schweizer Serum- und Impfinstituts.)

Zweiliterflaschen umgefüllt, aus denen es in die abschmelzbaren Glaszylinder eingefüllt werden kann. Diese letzteren haben 10—20 ccm Inhalt und einen Glasansatz, der nach der Füllung sofort zugeschmolzen wird, sodaß eine keimfreie Aufbewahrung des Serums und seine Transportfähigkeit auch auf weite Entfernungen gewährleistet wird. Aus den Glasgefäßen kann der Arzt mit Leichtigkeit nach Abbrechen der angefeilten Spitze das Serum in seine Injektionsspritze aufsaugen.

Für die Vorbehandlung der Pferde und die Blutentnahme werden getrennte Räume vorgesehen. Sie sollen leicht zu desinfizieren und mit abwaschbarem Anstrich und Zementfußboden versehen sein. Der Fußboden muß nach allen Seiten gleichmäßiges Gefälle haben und an seinem tiefsten Punkte mit der Kanalisation in Verbindung stehen. Die für Operationen und Einspritzungen dienende Halle muß gut ventiliert und hell sein. Für die großen Operationen am Halse, die bei Totalentblutungen notwendig sind, ist auch ausreichende künstliche Beleuchtung vorzusehen. Ferner muß eine solche Operationshalle heizbar sein. In ihr

befindet sich ein *Schimmelbuschscher* Apparat zum Auskochen und ein Schrank zum Aufbewahren der Instrumente.

Sterilitäts- und Unschädlichkeitsprüfung. Alle in der menschlichen Therapie zur Anwendung kommenden Sera werden mit 0.5% Phenol versetzt und auf Sterilität geprüft. Sera, die durch Vorbehandlung der Tiere mit lebenden Infektionserregern hergestellt werden, müssen namentlich daraufhin untersucht werden, daß infektiöse Keime in ihnen nicht mehr enthalten sind. Außerdem muß durch den Tier-

Fig. 26.



Gewinnung sterilen Blutes vom immunisierten Pferde.

versuch das Vorhandensein von Tetanustoxin und anderen Giften ausgeschlossen und der Phenolgehalt bestimmt werden.

Behufs Feststellung der Sterilität des Blutes bei der Entnahme werden einige Kubikzentimeter Blut direkt aus der Ader in Kölbchen eingefüllt, die etwa 60—80 *ccm* Bouillon enthalten. Wenn nach mehr-tägiger Bebrütung die Bouillon klar geblieben ist, so war das Serum steril; hat sich aber eine Trübung gebildet, so wird die mikroskopische und eventuell kulturelle Untersuchung zu entscheiden haben, ob wirklich Keime gewachsen sind. Sodann wird das Serum, das sich aus einer

in Kölbehen aufgefangenen Blutprobe nach 24 Stunden abscheidet, in Mengen von je 5 *ccm* Meerschweinchen subkutan in der Inguinalgegend injiziert. Die Tiere werden 8 Tage beobachtet und an jedem Tage auf eine etwaige Inguinaldrüsenanschwellung untersucht. Des weiteren erhält ein Meerschweinchen 10 *ccm* Serum subkutan injiziert zur Prüfung auf Tetanustoxin und etwaige vereinzelte Tetanuskeime. Die Beobachtungsdauer für diese Prüfung soll mindestens 2 Wochen betragen und ist namentlich dann streng innezuhalten, wenn das serumliefernde Pferd zu

Fig. 427.



Sterile Abfüllung von Serum mit Vorrichtungen zur Verhütung von Luftinfektion durch Staub etc.

Tode geblutet worden ist oder unmittelbar nach der Blutentnahme geschlachtet oder verkauft wurde. Es kann nämlich, wie *Madsen* feststellte, Tetanustoxin im Blut von Pferden enthalten sein, bei denen klinische Erscheinungen der Krankheit noch nicht nachweisbar waren. Alle diese Proben sind vor der Karbolisierung des Serums vorzunehmen. Nach dem Zusatz des nötigen Phenols (0.5%) nimmt man die Prüfung des Serums auf seinen Phenolgehalt vor und injiziert zwei Mäusen von 15 *g* je 0.5 *ccm* Serum. Zeigen die Mäuse keine stärkeren Vergiftungserscheinungen (ein leichtes, bald vorübergehendes Zittern

nach der Injektion ist von keiner Bedeutung) und bleiben sie am Leben, so überschreitet das Zusatzquantum des Konservierungsmittels die vorgeschriebenen Grenzen nicht.

Außerdem wird noch eine Sterilitätsprüfung des karbolisierten Serums nach den üblichen bakteriologischen Methoden vorgenommen zum Nachweis anderweitiger, später etwa hineingelangter Bakterien. Zu diesem Zwecke impft man eine Agarplatte, ein Zuckerbouillonröhrchen und ein Agarröhrchen in hoher Schicht mit je fünf Tropfen Serum; die

Fig. 28.



Verpackung des steril abgefüllten Serums unter Aufsicht des staatlichen Kontrollbeamten.
(Sächsisches Serumwerk, Dresden.)

geimpften Nährböden müssen nach 2—3tägiger Bebrütung im Thermostaten bei 37° steril bleiben.

Die Abfüllung des Serums geschieht mittelst eines Apparates, der es erlaubt, ohne jede Berührung mit der Luft das Serum aus den Flaschen durch Vermittlung eines Schlauches in die Ampullen einzufüllen (Fig. 27). Abfüllung und Verpackung finden unter amtlicher Kontrolle statt, damit Verwechslungen und sonstige Unzuverlässigkeiten im Betriebe ausgeschlossen werden (Fig. 28).

Zur Technik der Serumdarstellung gehören, um einen sicheren Betrieb zu ermöglichen, noch viele andere technische Einrichtungen und Anlagen, die sich im Laufe der Zeit bei der Entwicklung der Serumindustrie als notwendig herausgestellt haben. Ihre Beschreibung würde hier zu weit führen, doch sei noch besonders auf die Notwendigkeit der Anlage von geeigneten Zuchtstallungen für kleinere Tiere (Kaninchen und Meerschweinchen) hingewiesen, die in großer Zahl für die Serumwertigkeitsbestimmung und Unschädlichkeitsprüfung benötigt werden. Derartige Ställe (Fig. 29) müssen mit Laufhöfen sowie Einrichtungen zur Heizung und Ventilation für den Winter versehen sein. Alle Experi-

Fig. 29.



Zuchtstall für kleine Tiere.

mente an kleinen Tieren sollten in besonderen, nach Art chirurgischer Operationsräume eingerichteten Zimmern (Fig. 30) stattfinden, damit unbeabsichtigte Infektionen der Tiere und des Experimentators tunlichst vermieden werden.

Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Die *Ehrlichsche* Seitenkettentheorie hat ihren Ausgangspunkt genommen einerseits von der physiologischen Anschauung, die *Weigert* zuerst geltend gemacht hat, dem sogenannten Überregenerationsgesetz, und andererseits von den normalen Assimilationsvorgängen, die *Ehrlich* auf die Toxine übertragen hat. Gifte verhalten sich in bezug auf die Assimilation ähnlich den Nahrungsmitteln, d. h. sie werden von bestimmten Zellgruppen aufgenommen und chemisch gebunden. Das

Tetanusgift z. B. hat eine ganz spezielle Affinität zu gewissen Teilen des Zentralnervensystems in ganz gleicher Weise wie auch gewisse Stoffe, die zur Ernährung der Nervenzellen dienen. *Ehrlich* denkt sich nun das funktionierende Protoplasma einer Zelle nicht als einheitliches Ganzes, sondern zerlegt es in Moleküle, deren jedes aus einem Kern, dem „Leistungskern“, und aus Seitenketten besteht. Das Paradigma für dieses Bild war der Benzolkern mit seinen verschiedenen Seitenketten. Die Seitenketten oder Rezeptoren der Zellen sind es, die für gewöhnlich der Verankerung und Assimilierung der Nahrungsmittel dienen. Es ist ein rein zufälliges Zusammentreffen, wenn gewisse Bakterientoxine mit ihren haptophoren Gruppen auf Rezeptoren von Zellen eingepaßt sind. Ein Nahrungsmittel ist also ein Stoff, der an die Seitenketten der Zellen zwar gebunden wird, aber doch nur so, daß er nach entsprechenden Umwandlungen, die der Assimilation dienen, wieder aus der Zelle eliminiert werden kann, ohne daß diese Schaden erleidet. Bei den Giften, deren eigentliches Kennzeichen die toxophore Gruppe ist, tritt nach der durch die haptophore Gruppe vermittelten Verankerung an den Kern die Wirkung der toxophoren Gruppe ein, die zu einer mehr oder weniger schweren Vergiftung der Zelle führt.

Wenn daher eine gewisse Grenze der Verankerung von toxophoren Gruppen an eine Zelle überschritten ist, so stellt die Zelle ihre Funktion ein. Tritt eine Außerfunktionsetzung bei zu vielen Zellen eines oder mehrerer Organe, die vitale Funktionen haben, ein, so erfolgt der Tod

des Individuums. Ist diese Grenze nicht erreicht, so wird nach dem *Weigertschen* Regenerationsgesetz eine Neubildung zum Ersatz der außer Funktion gesetzten Teile der Zellen angeregt. Das *Weigertsche* Gesetz gründet sich auf die Beobachtung, daß bei niederen Tieren Teile des Körpers, die zerstört sind, nicht in der gleichen Ausdehnung wieder erzeugt werden, sondern in größerem Umfange oder in größerer Zahl, als sie vorhanden waren; so z. B. die Leibesringe von Reptilien usw. Die gleichen Verhältnisse bezüglich der Überregeneration können übrigens auch bei vielen physiologischen und pathologischen Prozessen der höheren Tiere und des Menschen beobachtet werden, z. B. bei der Zellenwucherung in granulierenden Wunden. Wie bei niederen Tieren die überzähligen Glieder, so werden nun auch in den Zellen die zu viel erzeugten Bestandteile, da sie für die Funktion der Zellen unnötig sind, abgestoßen. Diese abgestoßenen Elemente sind

Fig. 30.



Tieroperationsraum.

also freie Rezeptoren. Sie sind die Reaktionsprodukte des Organismus auf die Einfuhr der Gifte in diesem Falle, der als Beispiel gewählt war. Wir haben in ihnen die Antitoxine vor uns. Wenn diese Annahme richtig ist, so müssen die Antitoxine, d. h. also die in der freien Blutflüssigkeit kreisenden Rezeptoren ebenso wie vor ihrer Abstoßung in der Zelle die Eigenschaft haben, die auf sie passenden, mit Affinität zu ihnen ausgestatteten haptophoren Gruppen der Toxine zu binden, d. h. die Gifte zu neutralisieren. *Behring* war es, der schon vor der Aufstellung der *Ehrlichschen* Seitenkettentheorie diesen Nachweis erbrachte, indem er nicht nur im Reagensglase, sondern auch im Körper des Versuchstieres eine Neutralisierung, d. h. Bindung der Toxine durch Antitoxine erzielte.

In analoger Weise, wie es hier für die Toxine im Bilde der *Ehrlichschen* Seitenkettentheorie auseinandergesetzt ist, werden durch Einverleibung der Bakterienleiber als Reaktionsprodukte des Organismus auch die übrigen Antikörper, z. B. die spezifischen Bakteriolysine, die spezifischen Agglutinine usw. gebildet. Auch sie sind Rezeptoren, abgestoßen von bestimmten Zellen, zu denen die entsprechenden haptophoren Gruppen der Bakterien eine spezifische Affinität hatten. Sehr prägnant und kurz gibt *Dieudonné* die Grundzüge der *Ehrlichschen* Seitenkettentheorie in folgenden Worten wieder: „Ein Gift ist nur krankmachend für solche Individuen, die eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Die Teile der Zellen, an welche das Gift gebunden wird, sind die Seitenketten oder Rezeptoren. Die Antitoxine entstehen, wenn diese Seitenketten abgestoßen werden und in das Blut übergehen. Mit anderen Worten: Dieselben Organe, die eine spezifische Beziehung zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlaufe des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Rezeptoren, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zelle.“ *v. Behring* drückt die *Ehrlichsche* Hypothese so aus: „Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet.“

Für den Vorgang der Bindung des Toxins mittelst einer haptophoren Gruppe an entsprechende Rezeptoren ist auch der Vergleich des Einpassens von Schlüssel und Schloß gebraucht worden, ein Bild, das *Emil Fischer* für seine stereochemische Erklärung der Wirkung von spezifischen Fermenten auf bestimmte Stoffe angewandt hat. Man kann umgekehrt sagen, daß auch die Bindung von Antigenen an Antikörper und Körperzellen in letzter Instanz auf chemischen Atomgruppierungen beruht, sodaß hier also die Brücke zwischen den rein chemischen und biochemischen Vorgängen der Zellulärphysiologie geschlagen ist.

Auf Grund dieser Vorstellungen müssen sehr verschiedenartige Rezeptoren im Organismus des Tieres und des Menschen angenommen werden, denn durch außerordentlich viele differente Antigene können Antikörper ausgelöst, d. h. Rezeptoren der Zellen zur Abstoßung gebracht werden. Nun wäre es aber verkehrt anzunehmen, daß jede Zelle eines jeden Organes für sämtliche als Antigene in Frage kom-

menden Stoffe Rezeptoren enthielte. Das Experiment und die Beobachtung beim kranken Tier zeigt vielmehr die Affinität bestimmter Gifte bzw. deren Produzenten zu ganz bestimmten Zellen oder Organen, in denen die Giftbindung erfolgt, weil die einpassenden Rezeptoren vorhanden sind.

Mit dem Vorhandensein von Rezeptoren in gesunden Geweben normaler Tiere geht auch deren Abstoßung Hand in Hand. So sind die im Blute gesunder Tiere anzutreffenden Antitoxine, Bakteriolyse usw. gegenüber den verschiedenen Infektionserregern zu erklären. Bei der Immunisierung mit Antigenen werden die auf sie einpassenden Rezeptoren dann zur Vermehrung gebracht. Hierbei spielt der Reiz eine Rolle, den die Antigene auf die giftbindenden Teile der Zellen ausüben, der sog. „Bindungsreiz“ v. *Wassermanns* und v. *Düngerns*. Ohne diesen Bindungsreiz ließe es sich z. B. nicht erklären, warum häufig ganz minimale Antigenmengen zur Erzeugung großer Mengen von Antikörpern führen.

Mit Hilfe der *Ehrlichschen* Theorie läßt sich eine Form natürlicher Immunität mancher Tiere gegen bestimmte Gifte oder deren Produzenten erklären. Ist ein Tier infolge Fehlens von Rezeptoren nicht imstande, ein bestimmtes Gift zu binden, so kann es nicht mit diesem vergiftet werden, und die etwaigen lebenden Erzeuger von solchen Giften sind nicht pathogen für diese Tiere. *Sachs* konnte den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme durch Versuche mit Kreuzspinnengift erbringen, das er auf Blutkörperchen von Meerschweinchen, die für das Gift unempfindlich sind, und auf Blut von Kaninchen, die durch Arachnolysin getötet werden können, im Reagenzglas einwirken ließ. Es zeigte sich, daß die Meerschweinchen für Arachnolysin unempfindlich sind, weil ihre Blutkörperchen dieses hämolytische Gift nicht binden und daher nicht gelöst werden. Die Kaninchenblutkörperchen aber binden das Gift und werden gelöst.

Beweiskräftige Experimente zur Stütze der *Ehrlichschen* Theorie sind von vielen Forschern ausgeführt worden. Die wichtigsten von ihnen mögen hier kurz erwähnt werden. *Metschnikoff* versuchte Schildkröten mit Tetanustoxin zu töten, aber ohne Erfolg. Er fand als Ursache dieser Erscheinung die Tatsache, daß die Schildkröte in keinem Organ Tetanustoxin binden kann. Deshalb lassen sich bei dieser Tierart auch keine Tetanusantitoxine erzeugen, ganz im Sinne der *Ehrlichschen* Theorie. Versuche an Hühnern, die eine natürliche Immunität gegen das Tetanustoxin besitzen, hatten weitere interessante Ergebnisse, die sich leicht mit Hilfe der Theorie erklären ließen. Das Huhn kann Tetanustoxin in seinem Zentralnervensystem binden, erkrankt aber nicht, weil die toxophore Gruppe für die Ganglienzellen des Huhns nicht giftig ist. Die haptophore Gruppe des Giftes aber wird verankert und führt zur Antitoxinproduktion.

Die für die Richtigkeit der *Ehrlichschen* Theorie so wichtigen Versuche von *Wassermann*, *Marx*, *Dönitz*, *Blumenthal* und *Ransom* u. a. sind im Kapitel „Tetanus“ ausführlich besprochen. Eine Ergänzung dieser Versuche bilden die Beobachtungen von *Landsteiner* und *Botteri*. Hiernach sind Lipide, die bekanntlich im Zentralnervensystem vorkommen, imstande, Tetanustoxin in vitro zu binden. Es würden also lipoidartige Körper wahrscheinlich diejenigen Substanzen der Ganglien- und Nervenzellen sein, die das Tetanustoxin binden.

Daß die von *Arrhenius* und *Madsen* gegen *Ehrlich* erhobenen Einwände nicht stichhaltig sind, wird an späterer Stelle (S. 149) erwähnt werden.

Ehrlich unterscheidet verschiedene Arten von Rezeptoren. Die erste Art, die von ihm „Rezeptoren I. Ordnung“ benannt wird, ist verhältnismäßig einfach gebaut (Taf. 4, Fig. a) und dient zur Aufnahme solcher Substanzen, die leicht und unmittelbar an die Körperzelle verankert werden können, z. B. der Toxine. Der Rezeptor der Körperzelle besteht also gewissermaßen nur aus einer haptophoren Gruppe und nimmt hier direkt die haptophore Gruppe des Toxins auf, das nunmehr nach der Verankerung seine der toxophoren Gruppe zuzuschreibende Giftwirkung entfalten kann. Ins Blut abgestoßen, stellen sie die Antitoxine dar.

Die Rezeptoren II. Ordnung (Taf. 4, Fig. b) unterscheiden sich von den soeben geschilderten dadurch, daß sie außer der haptophoren noch eine „zymophore“ Gruppe haben. Derartige Rezeptoren sind, von der Körperzelle abgestoßen und frei im Blut zirkulierend, z. B. die Agglutinine. An die haptophore Gruppe des Rezeptors wird die haptophore Gruppe der Bakterienzelle verankert; die Agglutinationswirkung ist aber an die Wirksamkeit der zymophoren oder Funktionsgruppe gebunden.

Bei den Rezeptoren III. Ordnung (Taf. 4, Fig. c) ist der Bau ein ganz ähnlicher, nur daß hier der Rezeptor an Stelle der zymophoren Gruppe noch eine zweite haptophore Gruppe enthält. Die erste haptophore Gruppe wird hier „zytophile“ Gruppe genannt und dient der Zelle zur Aufnahme bestimmter hochmolekularer Nährstoffe, zu deren Verarbeitung jedoch erst noch die weitere Bindung bestimmter, im Blutplasma vorhandener, fermentartig wirkender Stoffe (Komplemente) notwendig ist. Zur Bindung dieser letztgenannten Stoffe dient die zweite haptophore Gruppe, die also gewissermaßen der zymophoren Gruppe des Rezeptors II. Ordnung entspricht und als „komplementophile“ Gruppe bezeichnet wird.

Die freien Rezeptoren werden auch „Haptine“ genannt. Haptine I. Ordnung sind außer den schon genannten Antitoxinen die Antifermente, Haptine II. Ordnung die bereits erwähnten Agglutinine und die Präzipitine, Haptine III. Ordnung die Zytolysine, Hämolysine und Bakteriolyse. Die Haptine III. Ordnung, die, wie dargelegt, 2 ungebundene Gruppen besitzen, bezeichnet *Ehrlich* auch als „Ambozeptoren“ im Gegensatz zu den „Unizeptoren“, die den Rezeptoren I. und II. Ordnung entsprechen. Der „Ambozeptor“ entspricht dem „Immunkörper“ bzw. der „Substance sensibilisatrice“ anderer Autoren.

Literatur.

- Aschoff*, *Ehrlichs* Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902.
Dieudonné-Weichardt, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 9. Aufl. Leipzig, J. A. Barth, 1918.
v. Dungern, Die Antikörper. Jena, Gustav Fischer, 1903.
Sachs, Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. *Lubarsch-Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie“. Wiesbaden 1902.
Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, G. Fischer, 1903.

- Köhler*, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrbuch, Bd. 8, 1901.
Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 2 u. 3.
Marx, Experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. 3. Aufl. Berlin, A. Hirschwald, 1914.
Gesammelte Abhandlungen *Ehrlichs* und seiner Schüler über Immunitätsforschung. Berlin, A. Hirschwald, 1904.
Wassermann, Hämolsine, Zytotoxine und Präzipitine. *Volkmanns Sammlung klin. Vorträge*, N. F. Nr. 331, 1902.
Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena, G. Fischer, 1904.
Ehrlich, Über Antigene und Antikörper. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, herausgegeben von *R. Kraus* und *Levaditi*, Bd. 1. Jena, Gustav Fischer, 1907.
Neisser, Allgemeines über bakterielle Antigene usw. Ebenda.
Levaditi, Technik der Gewinnung antibakterieller und antitoxischer Immunsera an größeren Tieren. Ebenda. Bd. 2, 1909.
Madsen, Methoden der Immunisierung bei kleinen Versuchstieren. Ebenda.
Levaditi, Über Phagozytose. Ebenda.
Sobernheim, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*, Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, 1909.
v. Liebermann, Selektionshypothese. Deutsche med. Wochenschr., 1918, Nr. 12.
-

8. VORLESUNG.

Antitoxine.

Antitoxine sind im Blut von Menschen oder Tieren unter besonderen Umständen vorkommende Stoffe, denen die Fähigkeit innewohnt, Toxine pflanzlicher oder bakterieller Provenienz in vitro oder im Tierkörper zu binden und zu neutralisieren. Da ein Verständnis der Wirkungen und der Entstehung der Antitoxine die Kenntnis gewisser, den Toxinen zukommender Eigenschaften zur Voraussetzung hat, so müssen wir zunächst auf die Toxine etwas näher eingehen.

*Eigen-
schaften der
Toxine.*

Unter Toxinen verstehen wir wasserlösliche Giftstoffe unbekannter chemischer Natur, die sich im Pflanzenreich finden oder von Mikroorganismen erzeugt werden. Für sie alle ist charakteristisch ein hoher Grad von Labilität, besonders gegenüber thermischen und chemischen Einflüssen. Ein weiteres wesentliches Kennzeichen für sie besteht darin, daß sie, mag man sie nun in großen oder kleinen Dosen Tieren einverleiben, nur nach einer ganz bestimmten Inkubationszeit wirken. Bei manchen echten Toxinen, namentlich pflanzlichen und tierischen, z. B. Pfeilgiften und Schlangengiften, kann diese sehr kurz sein. Da die Reindarstellung der Toxine bis jetzt nicht gelungen ist, so ist auch ihre chemische Struktur noch nicht erforscht.

Brieger hat viele und wertvolle Untersuchungen angestellt, um die Toxine rein darzustellen und durch chemische Methoden von den Eiweißkörpern und Peptonen, in denen sie enthalten sind, zu trennen. Bei Benutzung verschiedenster Fällungsmittel (Aluminiumsulfat, Chlorzink, Alaun etc.) wurden aber stets die Eiweißkörper mitgefällt und konnten auch nachträglich nie ganz entfernt werden. Das gilt, wie *Brieger* und *Boer* fanden, nicht nur für Bakterientoxine, sondern auch für tierische und pflanzliche Gifte mit Toxincharakter.

Wir besitzen auch noch keine chemischen Reagentien, um uns die Toxine sinnfällig zu machen oder sie mit Sicherheit zu identifizieren. Die biologische Methode, und zwar der Tierversuch, ist das einzig sichere Verfahren für ihren Nachweis. Die Eigenschaft der Toxine, Antitoxinbildung im Tierkörper hervorzurufen, die für die praktische Medizin von großer Tragweite geworden ist, hat *v. Behring* aufgedeckt. Er machte die Beobachtung, daß die Immunität von Tieren, die mit kleinen, nicht tödlichen Dosen echter Toxine gegen die tödliche Dosis oder sogar ein vielfaches Multiplum derselben geschützt sind, auf der Fähigkeit des Tierkörpers beruht, die einverleibten Toxine durch Antitoxine, und zwar nach dem Gesetz der konstanten Proportionen, zu neutralisieren. Im Blutserum solcher giftfest gemachten

Tiere sind frei zirkulierend diese giftneutralisierenden Körper vorhanden. Durch Übertragung des Serums und damit der Antitoxine auf gesunde Tiere kann man die letzteren gegen die Vergiftung mit dem zugehörigen Toxin schützen. Ja, es gelingt sogar, vergiftete Tiere durch Einspritzung von Antitoxin auch dann noch vor dem Tode zu retten, wenn die Krankheitserscheinungen schon ausgebrochen sind.

Durch die aufgezählten Eigenschaften unterscheiden sich die Toxine von allen anderen Giften, die in ihrer Wirkung auf den Tierkörper und den menschlichen Organismus den echten Toxinen oft sehr ähnlich sind, auch von den in der Leibessubstanz der Bakterien enthaltenen sog. Endotoxinen. Denn es ist nicht möglich, mit den Endotoxinen, die sich im übrigen schwer von den Toxinen bei manchen Bakterienarten trennen lassen, Antitoxine zu erzeugen, bei denen das Gesetz der konstanten Proportionen Gültigkeit hat. Die anti-endotoxischen Funktionen, die sich im Serum von Tieren durch Immunisierung mit der Leibessubstanz von Bakterien oder den durch Auflösung und Extraktion gewonnenen kolloidalen Extrakten oder Emulsionen — durch Zertrümmerung in feuchtem oder trockenem Zustande gewonnen — erzeugen lassen, sind nur geringwertig, verglichen mit den Wirkungen echt antitoxischer Sera. Das für die Toxine geltende Gesetz, nach dem dem Multiplum der Gifte entsprechende Multipla der Antitoxine zur Neutralisation notwendig sind, hat für die Endotoxine keine Gültigkeit, abgesehen davon, daß nur ein geringes Multiplum der einfach tödlichen Dosis der Endotoxine, wenn überhaupt, durch Antiendotoxine neutralisiert werden kann.

Es ist bisher noch nicht gelungen, mit chemisch wohlcharakterisierten Stoffen, die im menschlichen oder tierischen Organismus ähnliche Giftwirkungen entfalten wie die Toxine, Gegengifte zu gewinnen. Mögen die Erscheinungen, die z. B. von Alkaloiden im Tierkörper ausgelöst werden, der Wirkung von echten Toxinen noch so ähnlich sein, es gelingt nicht, Antitoxine gegen Alkaloide im Tierkörper zu gewinnen. Allerdings tritt auch durch oft wiederholte Einverleibung von Alkaloiden eine gewisse Giftunempfindlichkeit ein, aber diese relative Immunität beruht nicht auf Bildung von Gegengiften, sondern auf einer Gewöhnung an das Gift. Bei Menschen, die sich an Morphinum gewöhnt haben, treten keine Morphinantitoxine auf, und auch bei Tieren läßt sich kein Morphinantitoxin künstlich erzeugen. Wenn die Morphinisten so viel größere Mengen von Morphinum als ein normaler Mensch vertragen können, so beruht dies darauf, daß hier die Zellen gegen die Wirkung des Morphiums abgestumpft sind, oder darauf, daß das Morphinum im Körper zerlegt oder aus dem Körper rascher eliminiert wird.

Diese Verhältnisse werden noch leichter verständlich, wenn wir uns mit der Anschauungsweise *Ehrlichs* etwas näher befassen, der mittelst sehr sinnreicher Versuche die Natur der Gifte zu erforschen bestrebt war. Nach der *Ehrlichschen* Theorie sind die Toxine nicht nur bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften, über die wir verhältnismäßig wenig wissen, sondern auch bezüglich ihrer biologischen Funktionen als sehr komplizierte Körper aufzufassen. Wir besprachen schon früher (S. 139), daß wir an den Toxinen zwei Gruppen unterscheiden, die haptophore Gruppe, welche die Bindung des Toxins an die

Zellen herbeiführt, und die toxophore Gruppe, der die Giftwirkung zukommt. Es hat nicht an Experimenten gefehlt, um das Vorhandensein getrennter Gruppen im Toxinmolekül exakt zu beweisen. Am sichersten ist diese *Ehrlichsche* Annahme wohl von *Morgenroth* durch seine Versuche an Fröschen dargetan. Diese Kaltblüterart ist, wie *Courmont* und *Doyon* fanden, nur in der Wärme, nicht in der Kälte für Tetanus empfänglich. *Morgenroth* injizierte Fröschen Tetanustoxin und hielt sie dann in der Kälte. Nach 2, 3, 4, 5 Tagen erhielten die Tiere eine doppelt neutralisierende Dosis Tetanusantitoxin und wurden in die Wärme gebracht. Alle Tiere erkrankten an Tetanus, weil das Toxin vermöge seiner haptophoren Gruppe an die Nervensubstanz verankert war. Es tritt während des Aufenthalts der Frösche im Kalten aber kein Tetanus auf, weil die toxophore Gruppe nur bei höherer Temperatur ihre Wirkung auf die Zellen entfalten kann. *Morgenroth* konnte auch zeigen, daß Frösche, die einen Tag in der Wärme bewahrt waren und dann in kaltes Medium übertragen wurden, keinen Tetanus bekamen; wurden sie dann aber wieder in die Wärme gebracht, so trat Tetanus auf. Nach diesen schönen Versuchen von *Morgenroth* kann an dem Vorhandensein der beiden Gruppen wohl nicht mehr gezweifelt werden.

Zusammen-
setzung und
Bildung der
Antitoxine.

Daß ein Toxin zwei Gruppen, eine haptophore und toxophore, hat, ist eine Vorbedingung für seine Giftwirkung und ist zugleich ein Unterscheidungsmerkmal von vielen in ihrer Wirkung auf den Tierkörper den Toxinen ähnlichen Stoffen. Nur wo das Gift vermöge seiner haptophoren Gruppe an das Protoplasma der Zellen gebunden wird, da kann es durch seine toxophore Gruppe krankmachend wirken. Das Vorhandensein der haptophoren und toxophoren Gruppe ist auch eine Vorbedingung für die Entstehung der Antitoxine. Haptophore und toxophore Gruppe stehen in Wechselwirkung dadurch, daß die toxophore Gruppe den Bindungsreiz für die haptophore bildet, die ihrerseits wieder das toxische Prinzip an die Zelle heranzuführt. Andererseits müssen auch in den Zellen des tierischen und menschlichen Organismus zu den haptophoren Gruppen passende bindende Gruppen — sogenannte Rezeptoren (*Ehrlich*) — präformiert sein. Die Toxine haben verschiedene Affinität zu den einzelnen Geweben des Körpers und werden von deren verschiedenen Zellkomplexen gebunden. Es gibt also eine spezifische Bindungsstätte für die verschiedenen Antitoxine entsprechend den spezifischen Affinitäten der betreffenden Gifte zu speziellen Organen oder Geweben des Körpers. Hieraus geht schon hervor, daß die Antitoxine ebenso wie die Toxine einen spezifischen Charakter tragen. Daraus ergibt sich ein **Grundgesetz für die Biologie der Toxine**: man kann die Antitoxine nur durch ihre Fähigkeit, ein bestimmtes Toxin zu binden, erkennen und umgekehrt die Toxine durch ihre spezifische Affinität zu den Antitoxinen. Der so auf biologischem Wege erbrachte Nachweis eines Toxins oder Antitoxins ist unbedingt zuverlässig, was bei dem Mangel chemischer Methoden für die Erkennung von Toxinen und Antitoxinen von besonderem Wert ist.

Das Serum von Tieren, das Antitoxine in größter Menge enthält, unterscheidet sich weder chemisch, noch physikalisch (Brechungsindex, Leitfähigkeit, spezifisches Gewicht oder Gefrierpunktniedrigung) von demjenigen normaler Tiere.

Die **Antitoxine** werden mit den Toxinen nicht nur im Tierkörper verankert, sondern auch im Reagenzglase. Diese Bindung vollzieht sich nicht sofort, sondern innerhalb einer gewissen Zeit. Die in vitro erfolgende Bindung kann, wenn sie noch nicht zu fest geworden ist, wieder gesprengt werden, wie das auch für rein chemische Bindungsprozesse gilt. Überhaupt verläuft die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin im Reagenzglase in vielen Beziehungen nach denselben Gesetzen, die für chemische Umsetzungen ermittelt sind. Je konzentrierter die Lösungen der Antitoxine sind, desto rascher verläuft die Bindung. Letztere wird um so intensiver, je länger Gift und Gegengift aufeinander einzuwirken Zeit hatten, sie tritt bei höherer Temperatur rascher ein als bei niedriger. Zwischen Gift und Gegengift bestehen ganz bestimmte quantitative Beziehungen, die ihren Ausdruck in dem Gesetz der konstanten Multipla finden. Man versteht darunter die Beziehungen, wie sie sich in der Kongruenz der Einheiten von Toxin und Antitoxin ausdrücken. 1 Einheit Toxin neutralisiert 1 Einheit Antitoxin, 2 Einheiten Toxin 2 Einheiten Antitoxin usw. *Ehrlich* zeigte zuerst, wie sich im Reagenzglase die Bindung von Toxin und Antitoxin vollzieht. Die giftige Wirkung des Ricins, eines pflanzlichen Giftes, die in einer Gerinnungswirkung auf Blut besteht, wird im Reagenzglase aufgehoben durch das Antiricin. Man gebraucht, wenn man das Gemisch von Ricin und Antiricin bei Bluttemperatur hält, im Reagenzglase genau die gleichen Mengen an Einheiten von Antiricin, bezogen auf Ricin, wie im Tierkörper. Später wurden für Tetanolyisin, Aalserum, Krotin, Hämolyisin dieselben Gesetze festgestellt.

Wir müssen also annehmen, daß es sich bei der Bindung von Toxin und Antitoxin nicht um vitale Vorgänge handelt, sondern um einen chemischen Prozeß, der zu einer Art von ungiftiger Doppelverbindung, zur Entstehung eines für den tierischen oder menschlichen Organismus indifferenten Körpers führt. Daß bei der Vereinigung von Toxin und Antitoxin keine Zerstörung des Toxins durch das Antitoxin erfolgt, sondern eine Bindung, bei der ein neuer Körper entsteht, dafür sprechen vor allen Dingen Versuche, die mit Diphtherietoxin und -antitoxin angestellt wurden. Während das Diphtherietoxin durch Gelatinefilter zu filtrieren ist, ist das an das Antitoxin gebundene Diphtherietoxin nicht mehr filtrierbar.

Neuerdings hat *Friedberger* die Theorie aufgestellt, daß die Entgiftung der Toxine durch die antitoxischen Sera auf einem durch Komplementwirkung verursachten Abbau der Toxine beruht. Hierbei sollen auch teilweise giftige Spaltprodukte, Anaphylatoxine, die indessen rasch weiter abgebaut werden sollen, entstehen. Diese Auffassung steht im Zusammenhange mit der Theorie von *Friedberger*, daß die Toxinwirkung überhaupt auf einem Abbau bzw. einer Aktivierung der Gifte durch das Komplement beruht. Studien über Toxinwirkungen in vitro, z. B. tierische Hämolyse (Kobragift), und ihre Neutralisierung durch antitoxische Sera ohne Komplementgegenwart lassen eine allgemeine Gültigkeit dieser interessanten Theorie nicht zu.

Gegen das Vorhandensein vitaler Vorgänge bei der Toxin-Antitoxinverbindung sprechen Versuche von *Römer* mit dem Jequiritin, dem Gift der Jequiritybohne. Mischt man dieses Gift mit dem zugehörigen Gegengift und läßt beide im Reagenzglase eine Zeit lang aufeinander einwirken, so ist die Mischung ungiftig. Wird sie einem Kaninchen in den Augenbindehautsack geträufelt, so ist sie voll-

kommen indifferent, während das mit Jequiritin allein behandelte Kontrolltier eine schwere Bindehautentzündung davonträgt. Wider Erwarten stellt sich aber eine heftige Entzündung ein, sobald das Gift und Gegengift nicht nach vorheriger Mischung im Reagenzglas in den Augenbindehautsack eingebracht werden, sondern wenn jedes für sich einverleibt wird. Der Grund für diese scheinbar paradoxe Erscheinung liegt darin, daß vom Konjunktivalsack aus das Serum zu rasch resorbiert wird, um sich mit dem dortselbst zurückgehaltenen, außerordentlich intensiv reizenden Gift der Jequiritybohne verbinden zu können.

Auch die Versuche, die *Wassermann* mit Adrenalin angestellt hat, zeigen, daß die Vorgänge im Organismus, wie sie sich nach der Injektion von Gift und Gegengift abspielen, an sich nichts mit vitalen Vorgängen zu tun haben. Es handelt sich vielmehr auch hier um die gleichen Erscheinungen, die sich in vitro beobachten lassen. Die Doppelverbindung Toxin-Antitoxin läßt sich in gleicher Weise wie im Reagenzglas auch im Tierkörper künstlich sprengen. Sie wird in ihre Komponenten zerlegt, sobald z. B. die Resorptionsverhältnisse des Gemisches Toxin-Antitoxin durch die Wirkung des beigefügten Adrenalins so geändert werden, daß das schwer aufsaugbare Serum nicht resorbiert wird, während die sehr leicht in die Körpersäfte übergehenden Gifte an die Nervenzellen gebunden werden. Diese Versuche zeigen zu gleicher Zeit, daß durch die Entstehung der neuen Doppelverbindung das Toxin keineswegs zerstört ist. Sobald die Doppelverbindung gesprengt wird und die neutralisierende Wirkung des Antitoxins fortfällt, kann das Toxin seine Wirksamkeit entfalten.

Zu der gleichen Anschauung gelangten auch *Martin* und *Cherry* auf Grund von sinnreichen Versuchen mit Schlangengiften und den zugehörigen Antitoxinen. Ausgehend von der Beobachtung, daß Schlangengift bestimmte Filter passieren kann, das Antitoxin aber nicht, filtrierten sie Gemische von Toxin-Antitoxin in wechselnden Zeiträumen nach der Mischung. Anfangs war das Filtrat giftig, weil das Antitoxin das Gift noch nicht neutralisiert hatte und vom Filter zurückgehalten wurde, mit zunehmender Zeit aber wurde es immer ungiftiger und schließlich ganz ungiftig, sobald nämlich das Gift vom Antitoxin völlig neutralisiert war. Wie bei vielen chemischen Prozessen war also die Vereinigung Toxin-Antitoxin langsam erfolgt. *Martin* und *Cherry* benutzten experimentell auch die Tatsache, daß Antitoxin durch Erwärmung auf 80° C zerstört wird, um den zeitlichen Verlauf der Vereinigung von Antitoxin mit dem Schlangengift, das bei dieser Temperatur nicht beeinflusst wird, nachzuweisen. Ist die Bindung Toxin-Antitoxin aber erst einmal fest geworden, so läßt sie sich meistens durch keine chemischen oder physikalischen Eingriffe, selbst durch hydrolytische Spaltungen nicht mehr sprengen, weder im Reagenzglas, noch im Tierkörper. Eine paradoxe Erscheinung muß hier allerdings erwähnt werden. Sie besteht darin, daß Toxin-Antitoxingemenge wohl bei starker Konzentration, nicht aber in verdünntem Zustande neutralisiert werden. *Otto* und *Sachs* analysierten diese von *Behring* und *Madsen* gemachten Beobachtungen und fanden, daß das Phänomen nur bei Antitoxin-Toxingemischen, die kurze Zeit in Berührung gewesen waren, festzustellen ist.

Bezüglich der gegenseitigen Beziehungen von Toxin und Antitoxin hat *Ehrlich* mittelst des Diphtherietoxins und -antitoxins umfassende Studien angestellt, die ihn zu der Annahme führten, daß Toxin und Antitoxin sich wie bei manchen chemischen Prozessen nach dem Muster einer starken Säure und Base vereinigen, d. h. ein Molekül Gift bindet stets die gleiche Menge Antitoxin. Demgegenüber untersuchten *Arrhenius* und *Madsen* die gegenseitigen Absättigungsverhältnisse zwischen Tetanolysin und Antitetanolysin. Bei diesen Untersuchungen fanden sie, daß sich hier die Absättigungskurve fast analog verhielt wie die bei der Vereinigung von Ammoniak und Borsäure, also einer schwachen Säure und schwachen Base zu ermittelnde. Demzufolge stellten sie im Gegensatz zu *Ehrlichs* Lehre den Satz auf, daß die gegenseitigen Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin sich nach Art von schwachen Säuren und Basen regeln, d. h. dem *Guldberg-Waageschen* Gesetz der Massenwirkung folgen. Der Unterschied dieser Auffassung hat nicht nur theoretisches, sondern auch ein gewisses praktisches Interesse, denn in dem von *Arrhenius* und *Madsen* angenommenen Falle würden die nach *Ehrlich* als selbständig neben den Toxinen bestehenden Stoffe, die sogenannten Toxone (s. Kap. „Diphtherie“), nur unabgesättigte dissoziierte Toxinmoleküle und keine von diesen qualitativ verschiedenen Substanzen sein. Es würde hier zu weit führen, wollten wir des näheren auf die von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern *v. Dungern* und *Sachs* sowie von physikalisch-chemischer Seite zur Widerlegung der *Arrhenius-Madsenschen* Lehren angestellten, sehr komplizierten Versuche eingehen. Zwei Gründe sind es, die vor allem dagegen sprechen, die Versuchsergebnisse der genannten Autoren als allgemein gültig für die Beziehungen zwischen Toxinen und Antitoxinen anzuerkennen. Der erste Punkt ist, daß das oben erwähnte „Massengesetz“ nur anwendbar ist, wenn eine einzige Substanz A mit einer zweiten Substanz B reagiert, daß es aber nicht gilt, wenn Gemenge von Substanzen in Lösungen zusammentreffen. Nun ist aber durch *v. Dungern* und *Sachs* für das Diphtherie- und Tetanustoxin, durch *Joos* für Agglutinine, wiederum durch *v. Dungern* für Präzipitine erwiesen, daß sie durchaus keine einheitlichen, sondern aus einer Vielheit zusammengesetzte Substanzen sind. Damit ist für diese Substanzen der Gültigkeit des *Guldberg-Waageschen* Gesetzes der Boden entzogen. Der zweite Grund ist der, daß einwandfreie Versuche aufdeckten, wie die Festigkeit der Bindung von Toxin-Antitoxin von der Zeitdauer der Einwirkung beider Komponenten abhängig ist. Im Beginne der Vereinigung ist diese Bindung sehr locker, mit jeder Zeiteinheit aber nimmt sie an Festigkeit zu, sodaß nach einer gewissen Zeit die Verbindung überhaupt nicht mehr gesprengt werden kann. Eine derartige Steigerung der Bindungsfestigkeit kommt bei schwachen Säuren und Basen von dem Typus Ammoniak-Borsäure nicht vor, sodaß auch diese Tatsache gegen die mehr physikalischen Auffassungen von *Arrhenius-Madsen* und für diejenige *Ehrlichs* spricht.

Es möge auch noch eine ältere, neuerdings aber widerlegte Theorie kurz erwähnt werden, die zur Erklärung der Affinitätsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin nicht rein chemische Kräfte, sondern mechanisch wirkende Adsorptionskräfte annimmt. *Bordet* hat die Bindung von Toxin und Antitoxin auf Molekularadhäsion, d. h. auf Adsorptionsvor-

gänge zurückgeführt. Wie *L. Michaelis* nachwies, sind solche rein mechanisch erklärbaren Adsorptionsvorgänge nicht spezifisch, z. B. die Adsorption von Tetanus-, Dysenterie- und Diphtheriegift durch Tierkohle. Alle spezifischen Adsorptionsvorgänge, die aus der Chemie bekannt sind, erwiesen sich bei näherer Prüfung aber als chemische oder elektrochemische Reaktionen. Solche mechanischen Adsorptionsvorgänge sind stets reversibel.

Chemische
Eigen-
schaften.

Die chemischen Eigenschaften der Antitoxine sind fast noch ebenso unbekannt wie diejenigen der Toxine. Es läßt sich bis jetzt mit Bestimmtheit nur sagen, daß es sich um Verbindungen handelt, die den Eiweißkörpern außerordentlich nahestehen. Trotz der zahlreichen, von *Brieger* angestellten Versuche ist es bisher noch nicht gelungen, die Antitoxine rein darzustellen. In antitoxinhaltigen Flüssigkeiten findet nach Zusatz von Ammoniumsulfat, Zink usw. zwar eine Ausfällung von Eiweißkörpern zusammen mit dem Antitoxin statt, sodaß es auf diese Weise gelingt, die Antitoxine zu konzentrieren; aber eine Trennung der Antitoxine von den normalen Eiweißstoffen des Serums ist bisher nicht möglich gewesen oder nur ausnahmsweise gelungen (*Brieger* und *Boer*). Da das Antitoxin an die unlöslichen Globuline des Serums, die durch Ammonium- und Magnesiumsulfat gefällt werden, gebunden ist, so benutzt man zur Gewinnung der Antitoxine diese Körper und erzeugt in Serum oder Molke einen Niederschlag, z. B. mit 32% Ammoniumsulfat. Der mit Essigsäure wieder gelöste Niederschlag wird mit basischem Bleiazetat gefällt und gewaschen; dann werden Filtrat und Waschwasser mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der so gewonnene Niederschlag wird durch Aufschlemmen in reinem Chloroform mechanisch von dem überschüssigen festen Ammoniumsulfat befreit und dann gelöst. So können die Antitoxine um das 300—400fache konzentriert werden. Diese Methoden, durch die die Antitoxinlösungen von allen Eiweißkörpern mit Ausnahme der Paralbumine, d. h. der wasserlöslichen Proteine befreit werden können, haben, trotzdem die Herstellung hochwertiger nativer Sera gelungen ist, vielleicht Bedeutung für die Praxis, wenn es sich darum handelt, anaphylaktische Erscheinungen auszuschalten (*v. Behring*).

Die Antitoxine sind im allgemeinen recht widerstandsfähig, jedenfalls erheblich mehr als die Toxine; im flüssigen Zustande aber verfallen sie, namentlich unter der Einwirkung des Lichtes, einer langsamen Dissoziation. Die Erwärmung auf 60° schädigt die Antitoxine nicht, erst durch länger dauernde Erhitzung auf Temperaturen, die über 70° hinausgehen, findet eine Abschwächung infolge von Dissoziation statt. Die wichtigsten biologischen Eigenschaften der Antitoxine sind bereits erwähnt.

Entstehung
der Anti-
toxine im
lebenden
Organismus.

Wenngleich heutzutage zur Erklärung für die Entstehung der Antitoxine in erster Linie die *Ehrlichsche* Seitenketten-theorie herangezogen wird, so darf man einige andere Theorien, die über die Antitoxinbildung aufgestellt wurden, doch nicht ganz mit Stillschweigen übergehen, wenn sie auch von den meisten Forschern nicht geteilt werden. Namentlich *Buchner* hat auf Grund theoretischer Betrachtungen die Ansicht verfochten, daß die Antitoxine nichts anderes seien, als die von den Körpersäften entgifteten Toxine. Die Tatsache, daß keineswegs feste quantitative Beziehungen

zwischen Antitoxinbildung und Menge des injizierten Giftes bestehen, spricht sehr gegen diese Annahme. Es sei nur an die Versuche von *Knorr* erinnert, bei denen ein Pferd die 100 000fache Menge des zur Immunisierung verwandten Toxins mit seinem im Blute vorhandenen Antitoxin neutralisiert. Diese Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß von dem verankerten Toxinmolekül ein besonderer, die Regeneration begünstigender Zellreiz ausgeübt wird. Daß die unveränderte toxophore Gruppe allerdings nicht allein als Reiz für die Antikörperbildung in Betracht kommt, geht daraus hervor, daß sich auch mit Toxinen, in denen die toxophore Gruppe verändert ist, sogenannten Toxoiden, noch Antitoxine erzeugen lassen. Auf diese veränderten Giftstoffe, die fast immer in alten Lösungen von Toxinen infolge von Dissoziationen des primären Giftes entstehen, werden wir später bei Besprechung des Diphtheriegiftes näher eingehen. Die Ansicht, daß die Toxine als die normalen, wenn auch vermehrten Sekretionsprodukte der Zellen wieder erscheinen, daß also die Antitoxine nichts anderes wären, als im normalen Zellchemismus entstandene normale Zellprodukte, hat nicht allzu viel Anklang gefunden. Es ist bisher trotz zahlreicher Versuche auch noch nie gelungen, Antitoxine aus Toxinen im Reagenzglas durch chemische oder physikalische Eingriffe herzustellen.

Echte spezifische Antitoxine lassen sich nur mit echten Toxinen im lebenden menschlichen oder tierischen Körper herstellen. Wir müssen auf Grund der *Ehrlichschen* Theorie, mit der die Experimente an Tieren durchaus in Einklang stehen, annehmen, daß die Entstehung der verschiedenen Antitoxine vorwiegend in Organen des Körpers vor sich geht, zu denen die zugehörigen Toxine die größte Avidität haben. Toxine, die größtenteils oder ganz an das Nervensystem verankert werden, regen die Bildung von spezifischen Antitoxinen in diesen Geweben an, andere, vermöge ihrer Affinität z. B. an Milz oder Knochenmark gekettete bilden den Reiz für Antikörperproduktion in diesen blutbildenden Organen usw.

Mit diesen Behauptungen und den ihnen zugrunde liegenden Tatsachen und Vorstellungen steht es absolut nicht in Widerspruch, daß im normalen Serum des Menschen und verschiedener Tiere verschiedene Antitoxine vorkommen können. Nach der *Ehrlichschen* Theorie ließ sich das erwarten. Denn nach dieser sind die spezifischen Immun-Antitoxine ja nichts anderes, als die durch den Immunisierungsprozeß infolge Überproduktion abgestoßenen Rezeptoren der Zellen. Die Funktion der Rezeptoren der Zellen ist aber mit der allgemeinen Zellernährung innig verknüpft und nur mehr zufällig auf ein oder das andere Gift eingepaßt. *Wassermann* wies beim Menschen in etwa 60% der Fälle bei Kindern und in 80% bei Erwachsenen, *Bolten* und *Cobbett* bei Pferden in 30% der Fälle einen beträchtlichen Gehalt des Blutserums an Diphtherieantitoxin nach. Auch andere Antitoxine, z. B. Anti-Staphylolysin und Antihämolsine, sind seitdem bei normalen Individuen in beträchtlicher Menge gefunden worden. Bei einem und demselben Individuum können, wie *M. Neisser* nachwies, verschiedene Antitoxine nebeneinander vorkommen. Da auch der Preßsaft normaler Organe solche Antitoxine enthält, kann deren Quelle nur in den Organen liegen. Nach spontanen Infektionen ist bisher nur bei Diphtherie das Auftreten von Antitoxinen beobachtet worden. Experimentelle Untersuchungen unter ver-

schiedenen Bedingungen ergaben, daß zwischen den Immun- und Normalantitoxinen, wie nach der *Ehrlichschen* Theorie zu erwarten war, keine Unterschiede bestehen.

Da die Antitoxine in der Praxis vor allem für therapeutische Zwecke hergestellt werden, ist eine möglichst große Anhäufung der Antitoxine im Körper des Tieres der Hauptzweck der Antitoxin-Immunisierung. Den Verlauf der letzteren muß der Immunisator genau überwachen, wenn anders das Ziel der „Hochtreibung“ der antitoxischen Immunität erreicht werden soll. Die Immunitätssteigerung muß zahlenmäßig untersucht und verfolgt werden. Vorbedingung für die Gewinnung hochwertigen Serums ist ein starkes Toxin, denn dieses ist „die Achse, um die sich die Antitoxingewinnung dreht“ (*Ehrlich*). Des weiteren muß man über eine sichere Prüfungsmethode für den Nachweis der Antitoxinmenge verfügen.

Wert-
bemessung
antitoxischer
Serum-
präparate.

Die *Ehrlichsche* Wertbemessung antitoxischer Sera, z. B. des Diphtherieheilserums, die heutzutage in Deutschland allgemein angewendet wird, geht von einem Serum aus, welches derart konserviert wird, daß sein Wert sich genau auf der gleichen Höhe hält. Es ist dies ein im Vakuumapparat getrocknetes und unter Abschluß von Licht und Luft aufbewahrtes Serum von ganz genau bekanntem Titer. Je nach Bedarf werden geringe Mengen von ihm in bestimmten Mengen 66proz. Glycerinwassers gelöst (Standardserum). Daneben wird ein gut abgelagertes Gift vorrätig gehalten, bei dem also die Toxoidbildung nahezu zum Abschluß gekommen ist. Von letzterem werden einer größeren Reihe gleichschwerer Meerschweinchen verschiedene Dosen subkutan injiziert und auf diese Weise 3 Werte festgestellt: 1. die einfach tödliche Dosis, der die Tiere am 4. Tage erliegen, 2. diejenige Dosis, welche 1 Immunitätseinheit (I.-E.) oder Antitoxineinheit (A.-E.) genau sättigt, d. h. nach welcher die Tiere bei der 48 Stunden nach der Injektion erfolgten Tötung eine minimale, gerade noch sichtbare lokale Reaktion an der Injektionsstelle aufweisen, und 3. diejenige, bei der nach Zusatz von 1 I.-E. noch so viel Gift im Überschuß vorhanden ist, daß die Meerschweinchen am 4. Tage (ausnahmsweise am 3. oder 5. Tage) an der Giftwirkung zugrunde gehen, d. h. die eine einfach tödliche Dosis im Überschuß enthält. Die beiden letztgenannten Grenzwerte bezeichnet man als L_0 (Limes 0 = vollkommene Neutralisation) und L_+ (Limes + = tödlicher Giftüberschuß) ($L_+ 4$ = tot am 4. Tage).

Die jetzt in der Prüfungstechnik gebrauchte „Immunitätseinheit“ (I.-E.) oder „Antitoxineinheit“ (A.-E.) ist eine willkürliche Größe und so entstanden, daß *Ehrlich* eine bestimmte (an sich beliebige) Menge Antitoxin als Einheit bezeichnete, die von einem damals zur Verfügung stehenden Gift 100 tödliche Dosen^{so} absättigte, daß nach Injektion dieses Gemisches auch nicht die geringste Spur von Krankheit (lokaler und allgemeiner Reaktion) eintrat. Im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. als der amtlichen Prüfungsstelle sind für die absolute Unveränderlichkeit dieses Maßstabes, die die Grundbedingung einer exakten Wertbemessung der antitoxischen Heilsera ist, die strengsten Vorsichtsmaßnahmen getroffen.¹

Es wird nun in zwei parallelen Versuchsreihen an einer größeren Anzahl junger Meerschweinchen von gleichem Gewicht (250 g) die Wirksamkeit der verschiedenen Verdünnungen des Standardserums und des zu prüfenden Serums gegenüber der L_+ -Dosis verglichen. Das gelöste Standardserum enthalte z. B. 1 I.-E. in 1 ccm. Wenn das zu prüfende

Serum dieselbe Wirkung schon in 300mal stärkerer Verdünnung zeigt, dann sind bei diesem in 1 *ccm* 300 I.-E. vorhanden. Derartige große Tierreihen sind nun aber bei der Wertbemessung des Diphtherieheilsersums gar nicht einmal nötig. Hier genügt es, ein einziges Mal die L_{+4} -Dosis eines Giftes genau festzulegen, und dann kann diese Dosis monatelang als „Prüfungsdosis“ verwandt werden, ohne daß bei jeder Prüfung Kontrollversuche mit dem Standardserum angestellt zu werden brauchen.

Zur Heilung der diphtheriekranken Menschen sind, wie die Erfahrung gezeigt hat, ganz bestimmte Mengen von Antitoxin notwendig, um die von den Diphtheriebazillen erzeugten Toxine zu entgiften. Nicht nur für Überwachung der künstlichen Herstellung des Antitoxins, sondern auch für die praktische Verwendung der Antitoxine sind also die Wertbestimmungsmethoden notwendig.

Tierversuche und klinische Erfahrungen beim Menschen haben ergeben, daß der Antitoxingehalt der Sera ihrem Heilwert *ceteris paribus* parallel geht. Je hochwertiger ein Diphtherieserum z. B. ist, d. h. je mehr Antitoxineinheiten es im Kubikzentimeter enthält, desto stärker ist auch die Heilkraft einer bestimmten Menge desselben, verglichen mit niedrigwertigem Serum. Diese wohl allgemein anerkannte Anschauung über den Heilwert antitoxischer Sera ist später von *R. Kraus* und *Schwoner* angezweifelt worden. Diese Autoren behaupteten, daß Sera, die einen nach *Ehrlichs* Methode an Meerschweinchen ermittelten hohen Antitoxingehalt haben, weniger Heilkraft im Tierversuch haben können, als niedrigwertige. Durch Versuche, die im *Ehrlichschen* Institut, im Reichsgesundheitsamte und im Berner Seruminstitut angestellt wurden, konnten die Angaben von *Kraus* und *Schwoner* als nicht allgemein gültig nachgewiesen werden.

Die Herstellung von Antitoxinen für therapeutische Zwecke geschieht jetzt fast nur an Pferden. Diese Tiere produzieren, wie die Erfahrung gezeigt hat, sehr gut Antitoxine und liefern große Mengen von Blut, das zudem die Eigenschaft hat, gut zu gerinnen und reichliche Mengen eines sehr klaren Serums zu liefern. Die Pferde sind ziemlich empfindlich gegen Diphtherietoxin; die tödliche Dosis von stärkeren Giften, die Meerschweinchen bei Dosen von 0.003 *ccm* töten, kann für Pferde bei 1—2.0 *ccm* liegen. Es läßt sich Antitoxin aber nicht nur bei den stark giftempfindlichen Tieren herstellen, sondern auch von Natur sehr wenig empfindliche Tiere liefern nach Behandlung mit Toxin ein hochwertiges Serum, so z. B. die für Tetanus wenig empfindlichen Hühner (*Vaillard*) oder die natürlich tetanus-immunen Fledermäuse (*Metschnikoff*, *Hausmann*).

*Gewinnung
von Anti-
toxinen an
Pferden.*

Zwecks Hochtreibung des Antitoxingehaltes werden junge, gesunde Pferde mit subkutanen Injektionen steigender Dosen des Toxins immunisiert. Nach jeder Einspritzung folgt eine lokale (Infiltration) und allgemeine Reaktion (Fieber). Erst wenn beide abgelaufen sind und das ursprüngliche Gewicht des Tieres annähernd wieder erreicht ist, wird zu einer neuen Injektion geschritten. Eine Steigerung der Dosis findet nur statt, wenn die letzte Reaktion nicht sehr stark war; andernfalls wird die gleiche Dosis noch einmal gegeben. Wie sich in der Praxis die Immunisierung eines Tieres gegen Diphtherie gestaltet, dafür möge

folgendes Protokoll über die Vorbehandlung einer graviden Stute als Beispiel dienen:

Tag	Toxindosis in Kubikzentimetern	Bemerkung	Tag	Toxindosis in Kubikzentimetern	Bemerkung
1	1		104	800	
6	1		119	1000	
12	3		135	—	Aderlaß: 150 I.-E.
15	5		154	—	Geburt eines Fohlens
23	10		177	—	Aderlaß: 45 I.-E.
27	20		184	106	
36	25		187	200	
41	50		195	400	
45	75		205	700	
50	100		213	800	
57	150		223	600	
72	250		232	600	
81	450		245	1000	
92	600		252	—	Aderlaß: 120 I.-E.

Nicht jedes Tier liefert ein gleich gutes Serum. Es gibt Pferde, bei denen sich ein hochwertiges Serum überhaupt nicht erzielen läßt. Aber außer individuellen oder Rassenunterschieden der Tiere spielt die Erfahrung des Immunisators und die Verwendung geeigneter, gut toxischer Kulturen eine große Rolle. Das Immunisieren ist eine Kunst. Von großer Bedeutung für die Zeit der Blutentnahme ist die stete Beachtung der Tatsache, daß die Produktion des Antitoxins, die Abstoßung der Seitenketten in das Blut mit Schwankungen wellenförmig verläuft. Man wird große Aderlässe bei den Pferden dann machen, wenn die Kurve des Antitoxingehaltes des Blutes auf der Höhe ist. Bei Diphtherie ist das erfahrungsgemäß um den 10., bei Tetanus um den 20. Tag nach den einzelnen Injektionen der Fall.

Zur Herstellung der „Grundimmunität“ beginnen viele Immunisatoren mit der Injektion sehr kleiner Giftmengen (0.01 ccm) oder mit der Einspritzung von Toxinen, die durch Erwärmen bzw. Zusatz von Chemikalien abgeschwächt sind, oder von Toxin-Antitoxingemischen. In letzterem Falle verläuft eine Immunisierung z. B. nach folgendem im Schweiz. Serum- und Impfinstitut geübten Verfahren:

1. Injektion 25 ccm Toxin + 25 ccm Antitoxin
2. „ 25 „ „ + 15 „ „
3. „ 25 „ „ + 5 „ „
4. „ 25 „ „ allein „ „
5. „ 40 „ „ „ „
6. „ 60 „ „ „ „
7. „ 100 „ „ „ „
8. „ 200 „ „ „ „
9. „ 400 „ „ „ „
10. „ 600—800 ccm Toxin allein.

Nicht nur im Blut der mit Toxinen immunisierten Tiere treten Antitoxine auf, sondern auch in den Gewebssäften und Sekreten verschiedener Organe. So sind sie bei Tieren, die einen hohen Antitoxingehalt des Blutes aufweisen, auch in der Ödemflüssigkeit, im Humor aqueus, im Speichel, im Urin, in der Lumbalflüssigkeit in mehr oder weniger großer Menge nachweisbar. Am stärksten von allen Drüsensekreten weist die Milch immuner Tiere Antitoxine auf. Die in der Milch enthaltenen Antitoxine scheinen durch die Milchdrüse in gewissem Sinne verändert zu sein, weil sie leichter das Darmepithel durchdringen können (*Römer, Bertarelli*). Dadurch wird es erklärlich, warum das von antitoxin-immunen Müttern gesäugte Junge so leicht die spezifische Immunität erwirbt.

Die Anwendung der Antitoxine kann zu Schutz- und Heilzwecken erfolgen. Das letztere ist dann der Fall, wenn bei dem zu heilenden Organismus bereits krankmachende Wirkungen seitens der Toxine entfaltet sind. Es muß dann eine Bindung von Toxin an die Zellen des Organismus stattgefunden haben. Diese Bindung wird mit der Zeit immer fester. Von einer Heilung mit Hilfe des Antitoxins kann man daher nur dann sprechen, wenn es gelingt, diese Bindung Toxin-Zelle zu sprengen. Daß das tatsächlich möglich ist, läßt sich an tetanus- und diphtherievergifteten Tieren experimentell zeigen. Auch im Reagenzglase läßt sich die Bindung von Giften an Zellen, z. B. diejenige der Hämolsine an rote Blutkörperchen, noch nachträglich durch Antitoxine sprengen, wenn man nicht zu lange Zeit wartet und so die Verankerung des Toxins zu fest werden läßt. Für die Praxis ergibt sich daraus die Forderung, die Antitoxine bei Krankheitsfällen so früh wie möglich einzuspritzen. Man hat dann nicht nur den Vorteil, die bereits an die Zellen gebundenen Toxine, sondern namentlich die noch im Blute kreisenden und ferner die neu entstehenden Toxine unschädlich zu machen. Um diese Entgiftung des Blutes und der Körpersäfte zu einer möglichst wirksamen zu gestalten, ist es ferner notwendig, Antitoxin im Überschuß einzuverleiben. Man kennt ja auch in keinem Falle die im Körper des Kranken vorhandene Giftmenge genau, die sicher bei verschiedenen Individuen verschieden groß ist. Es ist neuerdings durch Benutzung besonders wirksamer Gifte gelungen, sehr hochwertig antitoxische Sera herzustellen, sodaß schon in wenigen Kubikzentimetern Serum die Heildosis enthalten ist.

*Verwendung
der Anti-
toxine in
der medi-
zinischen
Praxis.*

Die Antitoxine verschwinden aus dem Organismus, in den sie einverleibt werden, ziemlich rasch. Ein Teil wird im passiv immunisierten Organismus gebunden teils an die Körperzellen, teils an die Gifte, wenn es sich um kranke Individuen handelt. Der größte Teil des Antitoxins aber wird aus dem Körper wieder ausgeschieden mit dem Urin, mit der Galle, dem Speichel usw. Die Ausscheidung erfolgt langsamer, wenn es sich um Antitoxin handelt, das von der gleichen Tierart gewonnen ist (z. B. Pferde-Tetanusantitoxin bei Pferden), als bei Verwendung von Antitoxinen in heterologem Eiweiß (z. B. Pferde-Antitoxin beim Menschen). Die Antitoxine verhalten sich in dieser Beziehung analog den Eiweißkörpern verschiedener Tierspezies.

Die wichtigsten bis jetzt dargestellten Antitoxine sind folgende:

a) Antitoxine gegenüber Bakterientoxinen:

Diphtherieantitoxin	Tetanusantitoxin
Botulismusantitoxin	Pyocyaneusantitoxin
Rauschbrandantitoxin	Antileukozidin
Dysenterieantitoxin	
Antilysine gegenüber Bak- terienhämolsinen	

b) Antitoxine gegenüber tierischen Toxinen:

Antivenin	Antiskorpionengift
Antispinnengift	Antifischgift
Antiaalgift	Antisalamandergift
Antiwespengift	Antikrötengift

c) Antitoxine gegenüber Pflanzentoxinen:

Antiricin	Antiabrin
Antirobin	Antikroton
Pollenantitoxin gegen Heufieber	

d) Antifermente:

Antilab	Antifibrinferment
Antipepsin	Antilakkase
Antiurease	Antizynarase
Antityrosinase	Antifermente gegen Fermente
Antisteapsin	in Bakterienkulturen.
Antitrypsin	

Von den rein antitoxischen Serumpräparaten finden bisher praktische Verwendung das Diphtherie-, Tetanus- und Dysenterieserum, sowie in sehr geringem Umfange das Botulismusantitoxin und das Pollantin.

Im Anschluß an die Lehre von den Antitoxinen sollen noch kurz die wichtigsten Tatsachen über antitoxische Sera, die gegen Vergiftung mit pflanzlichen bzw. tierischen Giften therapeutisch verwendbar sind, mitgeteilt werden.

Pollantin.

Das **Pollantin** ist ein beim Heufieber therapeutisch verwendetes antitoxisches Serum, das mit Pflanzengiften hergestellt wird. Es wird gewonnen durch Immunisierung von Tieren mit dem in den Blütenpollen verschiedener Gramineen und Kompositen enthaltenen Toxin. Dieses Gift wirkt bei spezifisch hierfür empfindlichen Personen stark reizend auf die Schleimhäute des Respirationstraktus und wahrscheinlich auch auf die Herznerven. Unter den Kompositen enthalten vor allem die Ambrosia- und Solidagoarten Gifte, die bei den mit Idiosynkrasie ausgestatteten Personen in kleinen Mengen Krankheitserscheinungen auslösen. *Dunbar* gelang es nachzuweisen, daß ein hochwertiges, mit Gramineenpollen erzeugtes Antitoxin auch die Kompositenpollengifte neutralisiert. Neuerdings wird aber das Heufieberserum auch polyvalent mit verschiedenen Pollenkörnern hergestellt. Das Serum wird in den Augenbindehautsack geträufelt und beseitigt bei vielen Heufieberkranken tatsächlich vorübergehend die Beschwerden, indem es die Gifte neutralisiert. Eine dauernde Besserung des Zustandes der Idiosynkrasie gegen die Pollengifte ist naturgemäß durch die Serumbehandlung nicht zu erzielen.

Schlangengift-Antitoxine.

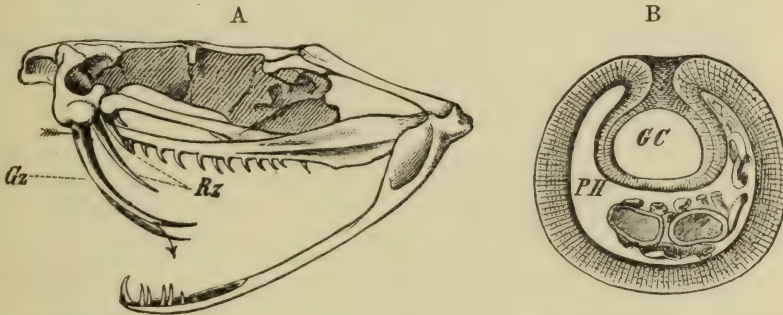
Weite Verbreitung hat in tropischen und subtropischen Ländern das **antitoxische Schlangengiftserum** gefunden, über dessen Herstellungs- und Wirkungsweise wir vor allem durch die Arbeiten von *Calmette* genauer unterrichtet sind. Diese Untersuchungen haben auch zur Feststellung mancher für die Serumtherapie allgemein gültiger, wichtiger Tatsachen geführt.

Calmette teilt die Schlangengifte in zwei Gruppen, in die Gifte der Colubridae und diejenigen der Viperidae. Zu der Familie der Colubriden gehören die so gefährlichen Cobra- oder Naja-Arten, während die in Europa verbreiteten Giftschlangen (*Vipera berus*, *V. aspis*,

V. latastii, *V. ammodytes*) Mitglieder der Familie der Viperiden sind. Viperiden sind auch die meisten amerikanischen Giftschlangen, wie *Crotalus*, *Lachesis*, *Ancistrodon*. Beide Gruppen enthalten eine Anzahl verschiedener Gifte, unter ihnen Hämolysine, Zytolysine, koagulierende und Blutgerinnung verhindernde Substanzen, als wichtigste aber die Neurotoxine und Hämorrhagine. Das Neurotoxin ist giftig für das Zentralnervensystem und thermostabil, während das thermolabile Hämorrhagin das Blut und die Epithelien zerstört.

Das Gift der Schlangen wird von den Giftdrüsen, die der Parotisdrüse der höheren Tiere entsprechen, abgesondert, und zwar durch Ausführungsgänge, welche

Fig. 31.



A Schädel von *Crotalus* von links (nach R. Wiedersheim). Gz Giftzahn. Rz Reservezahn.
B Querschnitt durch den Giftzahn von *Vipera ammodytes* (nach Fr. Leydig). PH Pulpa-
höhle. GC Giftkanal.

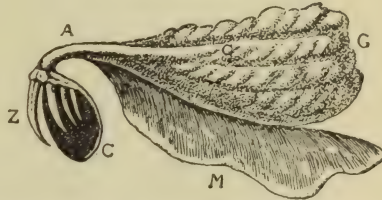
in Giftzähnen oder Gifthaken des Oberkiefers, sei es in einem Kanal im Innern des Zahnes oder in einer Furche am äußeren Rande, enden. Das Gift wird durch Ausdrücken der Giftdrüsen beim lebenden Tiere oder durch Auspressen der vom toten

Fig. 32.



Kopf von *Naja tripudians* (nach Fayrer-Calmette). G Giftdrüse. A Ausführungsgang. Z Giftzahn.

Fig. 33.



Giftapparat von *Naja tripudians*. Nat. Größe (nach Fayrer-Calmette). G Giftdrüse. A Ausführungsgang. Z Giftzahn. C muköse Kapsel mit den Ersatzzähnen. M fibromuskulöse Kapsel der Giftdrüse.

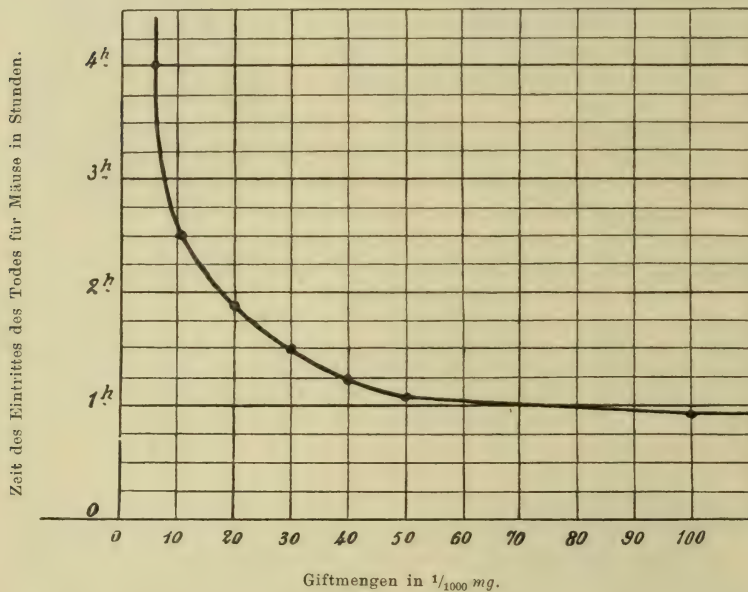
Tier gewonnenen Drüse erhalten (Fig. 36). Es stellt eine schwach opaleszierende Flüssigkeit dar, die sich leicht trocknen läßt und in diesem Zustande lange, ohne erheblich an Wirksamkeit einzubüßen, aufbewahrt werden kann. Für Versuche wird das getrocknete Gift in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in 1-, 0·5-, 0·1- etc. proz. Lösung auf seinen Gehalt an Toxinen titriert. Die Gifte gehören zu den Proteinsubstanzen; ihre chemische Natur ist noch unbekannt. Die Lösungen der Schlangengifte sind durch chemische und physikalische Faktoren abschwächbar und zerstörbar.

Die Schlangengifte wirken toxisch teils örtlich durch Erzeugung von Hämorrhagien und Nekrosen, teils auf den Gesamt-

organismus durch Verankerung an das Zentralnervensystem und durch die Veränderungen, die sie am Blut hervorrufen. Diese toxischen Wirkungen der Schlangengifte sind bei Warmblütern verschieden je nach der Art der Schlange, von der das Gift stammt, und der Art des gebissenen Tieres. Ferner sind die Menge des eingedrungenen Giftes und der Sitz der Bißwunde von Einfluß auf die Folgen eines Schlangenbisses, namentlich darauf, ob ein tödlicher Ausgang erfolgt oder Heilung eintritt.

Die Gifte der Colubriden sind wesentlich Nervengifte, die hauptsächlich infolge Lähmung der Vaguskerne in der Medulla oblongata den Tod durch Atmungslähmung (Asphyxie) herbeiführen. Daneben sind auch Substanzen, welche das Blut stark verändern, im Gift der Colubriden

Fig. 34.



enthalten. In größerer Menge sind diese Blutgifte bei den Viperiden vorhanden. Sie wirken zum Teil auf die roten Blutkörperchen, sodaß diese der Auflösung verfallen (hämolytische Wirkung), zum Teil auf das Fibrin bzw. auf das Fibrinferment. Auch die weißen Blutkörperchen und die Endothelien der Gefäße werden von manchen Schlangengiften verändert. Beim Gift der Viperiden steht die koagulierende Wirkung im Vordergrund. Das Blut gerinnt, sobald das Gift in genügender Menge in das Blut gelangt, im ganzen Gefäßsystem und wird 6—7 Stunden nach dem Tode wieder flüssig, wobei es lackfarbig wird. Nach dem Biß der Colubriden tritt keine Gerinnung ein, das Blut bleibt auch nach dem Tode flüssig und sieht gleichfalls lackfarbig aus. Das Neurotoxin ist ziemlich wärmeresistent, wird z. B. bei 75°C nicht zerstört, während das Hämorrhagin sehr wärmeempfindlich ist und bei 75°C zerstört wird.

Das klinische Bild und der Ausgang der Erkrankung infolge von Schlangenbiß ist nach der Menge und Art des Giftes verschieden. Ist die Menge des aufgenommenen Giftes genügend groß, so tritt der Tod ein. Nach Biß der Cobra zeigt sich zunächst Abgeschlagenheit und Somnolenz bei dem Gebissenen, der alsbald Erbrechen und schließlich

Fig. 35.



Greifen der Giftschlangen.

Asphyxie durch Vaguslähmung bekommt. Das Herz pflegt nach Aufhören der Atmung einige Zeit zu schlagen, um endlich in Diastole still zu stehen. Der Tod nach Biß der Viperiden ist hauptsächlich auf die sehr rasch einsetzenden Gerinnungsvorgänge zurückzuführen, die vor allem in kleinen Gefäßen lebenswichtiger Teile verderblich werden.

Die Hämolsine der Schlangengifte, namentlich der Cobraarten, sind eingehend an verschiedenen Blutkörperchen *in vitro* untersucht. *Calmette*, *Kyes* und *Sachs* fanden, daß diese Hämolsine der Aktivierung bedürfen, und zwar durch inaktives Pferdeserum oder am besten durch Lezithin. Es entstehen dann Lezithinderivate vom Charakter des Monofettsäurelezithins (*Lüdecke*, *v. Dungern* und *Coca*, *Manwaring*).

Die Schlangengifte enthalten vielfach neben Hämolsinen auch proteolytische Fermente, z. B. auf Eiereiweiß, Fibrin oder Gelatine wirkende, mitunter auch Zytolysine für viele Zellenarten der Warmblüter und für einige Bakterienarten (*Calmette*, *Flexner*, *Noguchi*).

Fig. 36.



Gewinnung des Giftes aus der Giftdrüse (Giftzahn).

Wichtig ist besonders die Beobachtung von *Noc*, daß Schlangengifte die Alexine des normalen Serums binden. Die weitere Analyse dieses Vorganges durch *Sachs*, *Omorokow* und *Ritz* ist für die Kenntnis des Komplementes von großer Bedeutung geworden. Ferner ist von Bedeutung die Tatsache, daß verschiedene diastatische Fermente, wie sie z. B. von verschiedenen Drüsen des Warmblüterorganismus (Pankreas, Magendrüsen, Leber) geliefert werden, das Gift zerstören.

Entsprechend der komplizierten Zusammensetzung der Schlangengifte sind auch die Wirkungen der Gifte im Organismus

sehr verwickelte. Die Neurotoxine werden an die Nervenzellen, die Hämolsine an die roten Blutkörperchen, die Thrombasen an das Fibrin-ferment, die Hämorrhagine an die Endothelien der Gefäße, die proteolytischen Fermente vor allem an das Fibrin des Blutes, die Zytolsine an die Organ- und Muskelzellen verankert.

Nachdem die Antitoxine der bakteriellen Toxine entdeckt waren, stellten *Sewall*, *Kaufmann*, *Calmette*, *Phisalix* und *Bertrand* für Schutz- und Heilzwecke Antitoxine gegen die Toxine der Colubriden und Viperiden her. Nach dem Vorgange von *Calmette* werden zunächst kleine untertödliche Dosen des Giftes, gemischt mit Kalziumhypo-chlorid, den Tieren subkutan injiziert. Allmählich wird unter Verringerung der Menge von Kalziumhypo-chlorid bis zur halben tödlichen Dosis gegangen, dann diese einverleibt und nun die Giftmenge weiter gesteigert. Pferde können so bis zu 9 mg trockenen Cobragiftes vertragen (*Calmette*), wozu eine Zeit von etwa 12—18 Monaten notwendig ist. Das Serum wird nach *Calmette* an Kaninchen in der Weise geprüft, daß man das Serum in die eine Ohrvene in fallenden Dosen einspritzt und 5 Minuten später 1 mg Schlangengift in die andere Ohr-vene. Die Giftlösungen müssen frisch bereitet sein.

Nach den Untersuchungen von *Calmette* enthalten die Gifte der verschiedenen Giftschlangen Neurotoxin, Hämorrhagin und proteolytische Fermente in sehr wechselnden Mengen. Colubridengift, in erster Linie Cobragift enthält sehr wenig Hämorrhagin, viel Neurotoxin, das Gift der Viperiden, namentlich von *Lachesis*, aber viel Hämorrhagin und wenig Neurotoxin. Ähnliche Unterschiede sind auch bezüglich der anderen Komponenten der Schlangengifte vorhanden. Entsprechend der Verschiedenheit der zur Immunisierung benutzten Antigene sind auch die mit Viperidengiften und mit Colubridengiften gewonnenen Sera in ihrem Gehalt an Antitoxinen bzw. giftneutralisierenden Stoffen nicht gleich. Da außerdem zwischen den Giften der einzelnen Arten der Colubriden sowohl wie der Viperiden Unterschiede bestehen, war es notwendig, polyvalente Sera herzustellen, d. h. Pferde mit mehreren Giften gleichzeitig zu immunisieren oder die Sera von mehreren Pferden, die mit verschiedenen Giften immunisiert waren, zu mischen. Man erhält so Sera, die sowohl die Neurotoxine der Colubridengifte, wie die Hämorrhagine und die proteolytische Diastase der Viperidengifte gleich gut neutralisieren. In besonderen Instituten, z. B. in denjenigen in Lille, in Sao Paolo, Sydney, Philadelphia, Bombay und Kassauli, werden mit den Giften der in den betreffenden Ländern vorkommenden Schlangen derartige polyvalente Sera hergestellt, die zur regionären Versorgung von Frankreich und Nordafrika, von Brasilien, Australien, Nordamerika, Vorderindien mit polyvalentem Antitoxin zur Behandlung der Gebissenen dienen. Für die Wartung der Schlangen und die Gewinnung der Gifte sind ein geübtes Personal (s. Fig. 35 u. 36) und besondere Vorsichtsmaßregeln notwendig.

Calmette, *H. Sachs*, *Morgenroth*, *Kyes*, *C. J. Martin* und *Cherry* haben mit Schlangengiften, vor allem Cobragift, und dem zugehörigen Antitoxin sehr interessante Versuche angestellt, durch die Fragen von theoretischer Bedeutung, wie diejenige der Reversibilität der Verbindung von Toxin und Antitoxin, geklärt oder wesentlich gefördert sind. Es wurde namentlich von *Morgenroth* gezeigt, daß die atoxische Verbindung von Gift + Antitoxin z. B. durch Erhitzung oder Zusatz einer kleinen Menge von Salzsäure selbst nach mehrtägigem Kontakt

in vitro wieder toxisch wird. Das gleiche kann nach *Sachs* durch Alkalieinwirkung erzielt werden. Diese Reversibilität der Toxin-Antitoxinverbindungen scheint, wie aus den Untersuchungen von *Behring* über Diphtherie-Toxin-Antitoxinverbindungen hervorgeht, eine allgemeingültigere zu sein, als man bisher annahm, und ist zweifellos ebenso von theoretischer wie praktischer Bedeutung.

Die Behandlung von Tieren und Menschen, die von Giftschlangen gebissen sind, mit antitoxischem Serum soll sobald wie möglich nach dem Bisse erfolgen. Je längere Zeit nach dem Bisse verstreicht, desto größere Antitoxinmengen sind erforderlich. Ist das Gift an die lebenswichtigen Zentren erst verankert oder in größerer Menge in das Blut gelangt, sodaß Gerinnungsvorgänge innerhalb größerer Gefäße eintreten, dann ist die Serumtherapie unwirksam. *Calmette* fand bei Vergiftungsversuchen an Tieren, die er mit Antitoxin zu heilen suchte, daß um so größere Serummengen zur Verhütung der Giftwirkung bei gleichbleibender Giftdosis nötig sind, je empfänglicher das betreffende Tier für das Gift ist. Selbstverständlich muß auch das Körpergewicht des zu behandelnden Individuums bei der Bemessung der Serummenge berücksichtigt werden. Zur serotherapeutischen Behandlung der Vergiftung des Menschen genügen nach *Calmette* 10—20 ccm eines hochwertig antitoxischen Schlangengiftserums. Die Sera werden vor der Abgabe auf ihren Antitoxingehalt geprüft.

Literatur.

- Otto*, Die staatliche Prüfung der Heilsera. Jena, Gustav Fischer, 1906.
Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphtherie-Antitoxins. Klin. Jahrb., Bd. 6, 1897.
v. Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Wien und Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1899.
Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus usw. (Habilitationsschrift.) Marburg 1895.
Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Gustav Fischer, 1902.
Ehrlich, Gesammelte Abhandlungen zur Immunitätsforschung. Berlin, Hirschwald, 1904.
Dieudonné-Weichardt, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 9. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1918.
A. v. Wassermann und M. Wassermann, Antitoxische Sera. Handbuch d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 2, 1913.
Calmette, Die tierischen Gifte und ihre antitoxische Serumtherapie. Ebenda.
H. Sachs, Tierische Gifte und Immunitätsforschung. Ebenda.
v. Dungern, Die Antikörper. Jena, G. Fischer, 1903.
Weigert, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, 1897.
Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena, G. Fischer, 1903.
Dönitz, Die Immunität. Deutsche Klinik zu Beginn des 20. Jahrhunderts, Bd. 1. Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1901.
Sobernheim, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*, Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, 1909.

9. VORLESUNG.

Bakteriolysine, Hämolysine, Zytotoxine.

Anhang: Opsonine und Bakteriotropine.

Unter Bakteriolysinen versteht man Stoffe, die imstande sind, Bakterien aufzulösen. Das Serum normaler Menschen und Tiere enthält bakterienauflösende Stoffe. Diese sind aber nur dann wirksam, wenn das Serum unverdünnt oder nur in geringem Grade verdünnt ist, und beeinflussen verschiedenartige Bakterien in annähernd gleicher Weise. Wenn durch künstliche Immunisierung mit einer bestimmten Bakterienart oder im Verlaufe einer natürlichen Immunisierung durch Überstehen der entsprechenden Infektion besonders diejenigen Normalbakteriolysine zu einer elektiven Vermehrung angeregt werden, die zu dem verwendeten Bakterium eine spezifische Affinität haben, entstehen aus ihnen die spezifischen Bakteriolysine der Immunsera. Diese lösen in höheren Verdünnungen des Serums nur diejenige Bakterienart auf, mit der die Immunisierung erfolgte. Die normalen und spezifischen Bakteriolysine haben die gleiche Konstitution.

Begriffsgrenzung.

Nicht nur durch Einverleibung von Bakterien in den Tierkörper gelingt es, spezifische Antikörper mit der Eigenschaft, die Bakterienzellen aufzulösen, als Reaktionsprodukte zu erzeugen, sondern auch die Injektion von tierischen Zellen führt zur Bildung verschiedener Stoffe dieser Art. An Versuchstieren lassen sich mit Zellen verschiedener Organe und deren Extrakten Zytolysine bzw. Hämolysine, Hämagglutinine und Präzipitine gewinnen. Die Präzipitine werden in einem besonderen Abschnitt besprochen, und über die Hämagglutinine ist bei den Agglutininen näheres zu finden. Auf die Hämolysine und die sich analog verhaltenden Zytotoxine oder Zytolysine soll hier aber weiter unten deshalb eingegangen werden, weil sie sich einerseits in fast allen Punkten ganz gleich wie die Bakteriolysine verhalten und andererseits gestatten, in vitro ihre Eigenschaften zu studieren. Ehrlich und seine Mitarbeiter haben gerade an der Hand von Hämolysinstudien die Wirkungs- und Entstehungsweise der Ambozeptoren näher erforscht.

Das genaue Studium der Vorgänge, die sich bei der natürlichen und künstlich erworbenen spezifischen Immunität abspielen, hat ergeben, daß die **Bakteriolysine** bei den Infektionen, mit deren Erregern sich experimentell bei Tieren Immunität erzeugen läßt, auch beim Menschen

Bedeutung der Bakteriolysine für die Immunität.

nach dem spontanen Überstehen der Krankheit nicht vermißt werden. Aus diesem Grunde gelten die Bakteriolyse als die eigentlichen Träger der Schutzkraft bei vielen Serumpräparaten, die im Tierversuch bakterizide Wirkungen auszuüben vermögen, und andererseits kann der Nachweis der Bakteriolyse als ein Kriterium für den Eintritt oder das Ausbleiben von Immunität, z. B. bei künstlichen Immunisierungsmethoden, beim Menschen und bei Tieren verwertet werden. Wenn somit den Bakteriolyse eine ganz hervorragende Rolle in der Immunitätslehre zuerkannt wird, so würde es doch zu weit gehen, den Zustand, den wir als Immunität bezeichnen, mit dem Vorhandensein der Bakteriolyse ohne weiteres identifizieren zu wollen. Auch bei denjenigen Krankheiten, bei denen Bakteriolyse als Indikatoren einer zustande gekommenen Immunität auftreten, ist der Zustand der aktiven dauernden Unempfindlichkeit des Individuums gegen die Infektion als das Produkt eines komplizierten biologischen Prozesses aufzufassen, bei dem den Bakteriolyse eine wesentliche, aber sicher nicht die ausschließliche Rolle zufällt. Unter keinen Umständen ist es erlaubt, Ergebnisse, die bei dem genauen Studium einiger Bakteriolyse gewonnen sind, als allgemeine Gesetze für die ganze Immunitätslehre aufzustellen.

Das
Pfeiffer-
sche
Phänomen.

Die Bakteriolyse wurden von *R. Pfeiffer* entdeckt. Als *Pfeiffer* und *Issacff* aktiv gegen Cholera immunisierten Tieren intraperitoneal lebende Choleravibrionen injizierten und deren Schicksal mikroskopisch in Exsudattröpfchen, die mit Kapillaren aus der Bauchhöhle entnommen waren, verfolgten, sahen sie, daß sich die Vibrionen unter ihren Augen in Kügelchen auflösten. Diese Kügelchen, auch „Bakteriengranula“ genannt, sind im gefärbten Präparat nur schwer zur Darstellung zu bringen. *Pfeiffer* fand später, daß Choleraserum eine Auflösung der Choleravibrionen auch in der Bauchhöhle von normalen Meerschweinchen herbeiführt, wenn es mit den Vibrionen zusammen injiziert wird. Diese mit dem Namen „das **Pfeiffersche Phänomen**“ bezeichnete Erscheinung läßt sich jederzeit unter dem Mikroskop demonstrieren. Man kann, wenn man freie Peritonealflüssigkeit mit Kapillaren aus der Bauchhöhle entnimmt und im hängenden Tropfen betrachtet, genau verfolgen, wie unter dem Einfluß des Choleraserums die meisten Vibrionen zunächst ganz unbeweglich werden und sich dann auflösen, nachdem sie vorher in einen Zustand der Quellung und Kugelbildung verfallen sind (Taf. 5, Fig. 2). Zuweilen kann man aber die Umwandlung der beweglichen Vibrionen in Kügelchen beobachten, die eine Zeitlang sehr rasche Eigenbewegung beibehalten. Nach verhältnismäßig kurzer Zeit sind sämtliche mit dem Serum eingespritzten Vibrionen der Auflösung verfallen und abgetötet, sodaß die Peritonealflüssigkeit nach 1—2 Stunden völlig steril ist. Die Vibrionensubstanz selbst ist dabei in dem Peritonealexsudat aufgelöst worden. Man erkennt dies vor allem daran, daß das Peritonealexsudat eine eigentümlich fadenziehende Beschaffenheit angenommen hat. Alle Tiere, denen abgestufte Mengen von Choleraserum und Vibrionen eingespritzt werden, bleiben am Leben, sobald sich in der Bauchhöhle dieser Prozeß der Vibrionenauflösung vollzogen hat. Die gleichen vibrionenauflösenden Stoffe fand *Pfeiffer* im Serum von Menschen, die eine Cholerainfektion überstanden hatten. Das Serum normaler Menschen und Tiere übt

selbst in stärkeren Konzentrationen ähnliche Wirkungen niemals aus (Taf. 5, Fig. 1).

Künstlich lassen sich die Bakteriolysine am besten herstellen durch systematische Immunisierung von Tieren mit den Bakterienleibern. Nicht die von den Bakterien sezernierten Gifte, soweit solche überhaupt vorhanden, sind es, die zur Bildung der Bakteriolysine im Tierkörper Veranlassung geben, sondern die Leiber der Bakterien selbst. Es gelingt mit abgetöteten Bakterien ebenso wie mit lebenden, diese Stoffe zu erzeugen. Wenn eine hochgradige Anhäufung von Bakteriolysinen im Tierkörper bezweckt wird, dann ist allerdings die Vorbehandlung mit lebenden Bakterien die geeignetste Methode, und im allgemeinen kann man sagen, daß die subkutane und intraperitoneale Einverleibung hier schneller zum Ziele führt, als die intravenöse Einspritzung. Zur Gewinnung hochwertig bakteriolytischer Sera ist es notwendig, die Tiere mehrmals, und zwar mit steigenden Dosen in 8- bis 10tägigen Intervallen vorzubehandeln.

Spritzt man einem Tiere Typhus- oder Cholerabakterien ein, so treten nicht unmittelbar danach im Blut die Bakteriolysine auf. Die Bildung im Tierkörper erfolgt allerdings verhältnismäßig rasch, da sich bereits 24 Stunden nach der Einspritzung die spezifischen Stoffe in der Milz nachweisen lassen. Im zirkulierenden Blute aber erscheinen sie in größerer Menge erst nach Ablauf von 5—10 oder 14 Tagen und verschwinden dann nach Ablauf von mehr oder weniger langen Zeiträumen. Als Bildungsstätte der Bakteriolysine sind nach den Untersuchungen von *Pfeiffer* und *Marx* in erster Linie die Lymphdrüsen, die Milz und das Knochenmark anzusehen. Es handelt sich also um die Organe, die mit der Blutbildung in erster Linie in Zusammenhang stehen. Aber auch andere Gewebe des Körpers sind sicher nicht unbeteiligt an der Erzeugung der spezifisch bakterienauflösenden Stoffe, wenn sie auch in viel geringerem Grade in Betracht kommen werden. Es sind bisher nur bei wenigen Bakterienarten genauere Untersuchungen über diese Vorgänge im Tierkörper angestellt, doch sprechen die Versuche von *Wassermann* dafür, daß der Ort der Einverleibung der Bakterien von Einfluß auf die Antikörperbildung ist und unter Umständen zur lokalen Erzeugung der Ambozeptoren führt („lokale Immunität“).

Die Bakteriolysine sind von den anderen, im Blute immuner Tiere nachgewiesenen Körpern, den Antitoxinen und Agglutininen, absolut verschieden. Sie lassen sich, wenn sie zusammen mit anderen Antikörpern im Blutserum vorhanden sind, von diesen durch chemische und physikalische Eingriffe trennen und besitzen Eigenschaften biologischer und physikalischer Natur, die den anderen Körpern nicht zukommen. Die Bakteriolysine sind, verglichen mit den übrigen Antikörpern, recht haltbare Körper. Sie sind in bezug auf ihre Konstitution offenbar erheblich stabiler gebaut als die Agglutinine und, wie es scheint, auch stabiler als die Antitoxine. Durch stundenlange Erhitzung auf 60° C werden sie wenig oder gar nicht geschädigt. Erst durch länger dauernde Erhitzung auf 70° C erfolgt eine Abschwächung und schließlich Zerstörung. Durch Kochen werden sie sehr rasch vernichtet. Über die chemische Natur der Bakteriolysine wissen wir bis jetzt verhältnismäßig wenig. *Pfeiffer* und *Proskauer* sind der Ansicht, daß es sich

*Gewinnung
der Bakterio-
lysine.*

*Eigen-
schaften.*

nicht um Eiweißkörper im engeren Sinne, sondern nur um fermentartige Stoffe handelt, die in spezifischer Weise auf ein bestimmtes Bakterienprotoplasma abgestimmt sind, ähnlich etwa, wie die Fermente der Hefezellen nur auf Zuckerarten von bestimmter chemischer Konstitution wirken. Auch die Tatsache, daß die Bakteriolyse durch ihre Verankerung an die Bakterien nicht zerstört werden, spricht für die Annahme einer fermentähnlichen Wirkung. Eine Reindarstellung oder eine Bestimmung der chemischen Struktur dieser Körper ist bisher aber nicht gelungen. Sie sind wahrscheinlich kolloidaler Natur, da sie nicht dialysierbar sind.

Wirkungs-
weise.

Pfeiffer nahm ursprünglich an, daß die Bakteriolyse nur im Tierkörper wirken. Er war zu dieser Auffassung durch die Beobachtung gekommen, daß Cholera-vibrionen, die in einem verdünnten Choleraserum üppig gewachsen waren, sofort der Auflösung verfielen, wenn sie zusammen mit dem Serum in die Bauchhöhle von Meerschweinchen injiziert wurden. Er suchte dieses Verhalten dadurch zu erklären, daß er eine inaktive Form der Bakteriolyse annahm. Durch den Tierkörper sollte seiner Ansicht nach die inaktive in die aktive Form verwandelt werden. Untersuchungen von *Bordet* und *Metschnikoff* zeigten jedoch, daß auch im Reagenzglas die spezifisch bakterienauflösenden Stoffe ihre Wirksamkeit entfalten, und zwar dann, wenn man ganz frisches Immuns Serum benutzt oder wenn man dem Immuns Serum frisches normales Serum zusetzt. Wir können auf Grund der Seitenkettentheorie diese scheinbaren Widersprüche uns jetzt ziemlich einfach erklären, wenn wir mit *Ehrlich* die Bakteriolyse als Wirkung zweier Komponenten auffassen. Die Bakteriolyse sind Antikörper, und zwar Ambozeptoren, die durch Bindung der Bakterien an die Rezeptoren der Körperzellen und nachfolgende Abstoßung der überschüssig gebildeten Ambozeptoren entstanden sind (vgl. S. 140). Diese im Blute frei kreisenden Ambozeptoren sind für sich allein nicht fähig, eine Bakterienauflösung herbeizuführen, es bedarf dazu vielmehr der Mitwirkung des Komplementes.

Das **Komplement**, höchstwahrscheinlich identisch mit dem „Alexin“ *Buchners*, verbindet sich mit dem Ambozeptor (vgl. S. 142 und Taf. 4, Fig. c) und wird so an das Bakterium verankert, dessen Auflösung nunmehr durch das Komplement herbeigeführt wird. Wegen dieser fermentartigen Wirkung wird das Komplement von manchen Autoren auch mit dem Namen „Zytase“ belegt. Das Komplement ist im Gegensatz zu den Antikörpern in seiner Wirkung nicht spezifisch. Die Auflösung der Bakterien tritt aber nur ein, wenn die komplementbeladenen Ambozeptoren sich mittelst ihrer zytophilen Gruppe an die Bakterien verankert haben. Die Ambozeptoren sind die Träger der Spezifität. Aus dem Gesagten geht hervor, daß im Tierkörper ohne weiteres eine Auflösung der Bakterien stattfinden kann, wenn nur genügende Mengen spezifischen Serums vorhanden sind; denn im gesunden Tierkörper ist jederzeit genügend Komplement zur Stelle. Wenn dagegen die Bakteriolyse im Reagenzglas zustande kommen soll, so muß entweder ganz frisch dem Tierkörper entnommenes Immuns Serum verwendet werden, das außer den Bakteriolyse wirksames Komplement enthält, oder es muß Komplement erst zugesetzt werden.

Im Gegensatz zu den Bakteriolytinen ist das Komplement ein außerordentlich labiler Körper, der außerhalb des tierischen Organismus sehr rasch zugrunde geht. Deshalb enthält ein Serum, das auch nur einige Tage gestanden hat, kein Komplement mehr. Außerdem enthält das Serum nur in konzentriertem Zustande die für die Ambozeptoren nötigen Mengen von Komplement; zu den Verdünnungen spezifischen Serums muß daher stets Komplement zugesetzt werden, um die Antikörper in vitro wirksam zu machen.

Ambozeptor und Komplement lassen sich künstlich durch Eingriffe, die das empfindliche Komplement zerstören, trennen. Der resistenter Ambozeptor bleibt dann allein übrig. Zu solchen Eingriffen gehört z. B. das „Inaktivieren“ frischen bakteriolytischen Immunserums durch Erhitzen auf 60° C.

Von verschiedenen Seiten, namentlich von *v. Baumgarten* und dem Botaniker *Fischer*, wird die bakteriolytische Wirkung der Normalsera und spezifischen Immunsera auf osmotische Vorgänge zurückgeführt. Dieser Hypothese fehlen hinreichende theoretische und experimentelle Grundlagen. Einwandfreie Experimente von *Friedberger*, *Rösle* und *Leuchs* ergaben übereinstimmend, daß Bakterien oder Blutkörperchen nach Vermischung mit dem zugehörigen inaktivierten Immunserum sich gegenüber hypertonischen und hypotonischen Kochsalzlösungen ganz gleich wie normale Bakterien oder Blutzellen verhalten.

Weder die spezifischen Immunkörper, noch die Komplemente kann man sich als ganz einheitliche Körper vorstellen. Durch sinnreiche Versuche istargetan, daß die Immunkörper aus Haupt- und Nebenambozeptoren bestehen, die den verschiedenen Haupt- und Nebenrezeptoren der Bakterien entsprechen. Daraus geht hervor, daß ebenso wenig wie die Bakteriensubstanz chemisch und funktionell eine einheitliche Substanz ist, auch die mittelst der Bakterienleibessubstanz erzeugten Antikörper einheitliche Stoffe darstellen. Mit einem und demselben Bakterium kann man nicht immer vollkommen homolog gebaute Ambozeptoren in verschiedenen Tierkörpern erzeugen. Es gibt aber nicht nur eine Vielheit der Immunkörper, sondern auch eine Vielheit der Komplemente. Im Blutserum und in den sonstigen Körperflüssigkeiten ist stets eine große Anzahl zu verschiedenen Immunkörpern passender Komplemente vorhanden, wie sich durch Bindungsversuche zeigen läßt. Die Komplemente verschiedener Tierrassen und des Menschen sind von einander verschieden. Dies geht aus der Tatsache hervor, daß inaktivierte hochwertige bakteriolytische Sera bei der einen Tierart sehr starke, bei anderen nur geringe oder gar keine Wirkungen entfalten. Man kann sich diese Körper für theoretische Überlegungen gar nicht kompliziert genug zusammengesetzt vorstellen. Wir sind ja glücklicherweise in der Lage, mit Hilfe der *Ehrlichschen* Theorie auch komplizierte Vorgänge in einfachen Bildern auszudrücken und so mit der Theorie als heuristischem Hilfsmittel in der Erforschung dieser Probleme vorwärts zu dringen.

*Konstitution
der Immun-
körper und
Komple-
mente.*

Auch diejenigen Forscher, die nicht auf dem Boden der *Ehrlichschen* Theorie stehen, nehmen bei den Bakteriolytinen und Hämolysinen die Wirkung zweier Faktoren an. Aber von einigen Seiten wird die Verbindung von Immunkörper und Komplement gelegnet und nur eine Verankerung oder Fixierung des Immunkörpers in den Zellen zugegeben. Hierdurch sollen die letzteren eine solche Veränderung erleiden, daß sie für die zymatische Wirkung des Komplements (Alexins) empfindlich werden. Dementsprechend sind für die gleichen Stoffe von den verschiedenen Autoren abweichende Namen gewählt worden. Für den Immunkörper werden die Worte

„Substance préventive“ oder „Substance sensibilisatrice“ (*Bordet*), „Präparator“ (*Gruber*), „Fixator“, „Hilfskörper“, für das Komplement die Bezeichnungen „Alexin“, „Addiment“, „Zytase“, „Substance bactéricide“ als Synonyma gebraucht. Nach *Metschnikoffs* Lehre wird das Komplement in erster Linie von den Phagozyten geliefert.

Beziehungen
zwischen
Ambozeptor,
Komplement
und
Antigen.

Die Bedingungen, unter denen sich Ambozeptor, Komplement und Bakterium vereinigen, haben namentlich *Ehrlich* und *Morgenroth* sowie *Pfeiffer* und *Friedberger* durch Versuche erforscht. Bei der Analyse des Mechanismus der Bluthämolyse durch Hämolsine stellten *Ehrlich* und *Morgenroth* durch Abzentrifugierungsversuche fest, daß die Bakterien bei 0° C zwar die Ambozeptoren verankern, das Komplement aber nicht. Erst bei Temperaturen von 35—37° C tritt auch eine Verankerung des Komplements ein. Blutzellen, die bei 0° C längere Zeit mit dem zugehörigen Immunserum in Verbindung waren, werden, selbst wenn sie nach dem Abzentrifugieren des Serums mehrere Male gewaschen sind, sofort aufgelöst, wenn ihnen frisches Komplement zugesetzt wird. Die Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement erfahren eine weitere Beleuchtung durch die Untersuchungen von *Pfeiffer* und *Friedberger* über den Aufbrauch der Komplemente durch die bakteriolytischen Vorgänge. Bakterien, die in frischem, komplementhaltigem Immunserum wachsen, verzehren die Komplemente vollständig, dagegen lassen sie die Ambozeptoren selbst nach längerer Zeit unverändert.

Erzeugung
von Anti-
immun-
körpern.

Es ist versucht worden, Antiimmunkörper (Antiambozeptoren) zu erzeugen (vgl. Taf. 4, Fig. e). Wengleich es sich hier nicht um ein allgemeines Gesetz handelt, so scheint es doch sicher, daß sich gegen einige Ambozeptoren (z. B. Cholera-Bakteriolysine) Antiambozeptoren erzeugen lassen, die jedoch nach späteren Untersuchungen nicht in bezug auf die Zellen, sondern für die Tierart, von denen der Ambozeptor stammt, spezifisch sind. Eine weit größere und praktische Bedeutung würde aber die Gewinnung von Antikomplementen besitzen (vgl. Taf. 4, Fig. f). Einige Forscher behaupten, daß ihnen die Erzeugung von Antikomplementen durch Vorbehandlung von Tieren mit Komplementen gelungen sei. Wenn beispielsweise Kaninchen frisches normales Meerschweinchenserum in der Dosis von 5 ccm intraperitoneal 3—4mal injiziert wird, soll im Kaninchenblut dadurch ein Körper entstehen, der die Wirkung der Komplemente aufhebt. Da die natürliche Immunität zum großen Teil mit auf dem Vorhandensein von Komplementen (Alexinen) beruht, so müßte die natürliche Immunität von Tieren gegen bestimmte Infektionserreger durch die Einverleibung von Antikomplementen aufgehoben werden können. Das bis jetzt vorliegende experimentelle Material genügt noch nicht, um eine Entstehung echter Antikomplemente sicher zu beweisen, da die früher den Antikomplementen zugesprochenen Wirkungen indirekt durch Antigen-Antikörperreaktionen (Komplementbindung) zustande kommen.

Konstitution
der Komple-
mente.

Ehrlich nimmt auf Grund seiner Studien an, daß die Komplemente aus zwei Gruppen zusammengesetzt sind. Die bindende oder haptophore Gruppe wird an dem komplementophilen Rezeptor des Immunkörpers verankert, dagegen führt die lösende oder Funktionsgruppe die eigentliche zytolytische Wirkung aus. Wenn die letztere zugrunde geht, so entstehen die sogen. **Komplementoide**. Diese nicht mehr lösenden Komplemente können vermöge ihrer haptophoren Gruppe

sich an den Ambozeptoren verankern und bedingen so die Komplementoidverstopfung. Zwar wurden diese Anschauungen *Ehrlichs* durch *Gay* u. a. bekämpft, aber durch die Experimente von *Ferrata* ist der komplexe Bau der Komplemente aufs neue erwiesen. Dieser Autor stellte fest, daß in salzfreien Lösungen, die durch Rohrzucker isotonisch gemacht waren, die Hämolyse wegen Zerfall der Komplemente ausbleibt. Die beiden Komponenten des Komplements wurden von *Ferrata* durch Dialyse getrennt. Sie sind für sich unwirksam, bilden aber durch Vereinigung wieder das wirksame Komplement.

Das Komplement ist kein einheitlicher Körper, es läßt sich vielmehr durch Trennung der Globuline von den Albuminen spalten. Jede einzelne der beiden Komponenten ist an sich nicht mehr wirksam, sie wirken aber, wenn man sie zusammen mischt. Die einfachste Methode der Komplementspaltung ist die Dialyse (*Ferrata* und *Morgenroth*), wobei die Globuline ausgefällt werden; der Niederschlag löst sich in physiologischer Kochsalzlösung auf. Statt der Dialyse kann man die Trennung auch durch Einleiten von Kohlensäure (*Liefmann*) oder durch verdünnte Salzsäure (*Sachs*) hervorrufen.

Die Beziehungen dieser beiden Fraktionen zum sensibilisierten, d. h. mit Ambozeptor beladenen Blut sind derart, daß nur die Globulinfraction gebunden wird, aber nicht die Albuminfraction, d. h. die Globulinfraction steht zu den sensibilisierten Blutkörperchen in einem ähnlichen Verhältnis wie der Ambozeptor zur normalen Zelle. Die Globulinfraction heißt deshalb auch „Mittelstück“, während man die Albuminfraction als „Endstück“ bezeichnet. Blut, das außer dem Ambozeptor noch das Mittelstück gebunden hat, heißt „persensibilisiertes Blut“ (*Michaelis*).

Es hat sich ferner gezeigt, daß es durch gewisse Eingriffe auf das Meerschweinchenserum gelingt, eine dritte Komponente des Komplements darzustellen. Durch Inaktivieren mit Cobragift wird Meerschweinchenserum unwirksam; durch Zufügen von durch Hitze ($\frac{1}{2}$ Stunde 55°) inaktiviertem Meerschweinchenserum (*a*) wird aber seine Wirksamkeit wieder hergestellt. Das durch Cobragift inaktivierte Meerschweinchenserum kann man außerdem in Mittel- (*b*) und Endstück (*c*) trennen. $a+b$, $a+c$, $b+c$ sind unwirksam, $a+b+c$ dagegen wirksam. Nur durch das Zusammenwirken aller drei Komponenten tritt Komplementwirkung ein (*Sachs*).

Eine große Bedeutung für Theorie und Praxis besitzt die sog. **Komplementablenkung**. Wenn bei der Wertbestimmung in vitro abgestufte Mengen eines bakteriziden Serums, z. B. von 0.1 g bis herunter zu einigen Milligrammen, mit einer bestimmten, gleichbleibenden Komplement- und Bakterienmenge zusammengebracht werden, kann man häufig ein Versagen der Bakteriolyse bei den höheren Dosen feststellen, während bei den geringeren Konzentrationen die volle Wirkung der bakterienauflösenden Stoffe eintritt. Dieses zuerst von *M. Neisser* und *Wechsberg* festgestellte Phänomen wird so erklärt, daß bei einem großen Überschuß von Immunkörpern die letzteren sich vielfach wohl mit Komplementen (infolge einer hohen Avidität zu diesen) binden, nicht aber andererseits auch mit Bakterienzellen. Diejenigen Immunkörper aber, die sich mit Bakterien verankert haben, müssen nun frei von Komplement bleiben, weil dieses bereits vollständig anderweitig gebunden ist (vgl. Taf. 6, Fig. 1). Weitere Beobachtungen sprechen dafür, daß auch in vivo unter Umständen das Versagen eines bakteriziden Serums auf die gleiche Ursache zurückgeführt werden muß. Ob bei dem *Neisser-Wechsberg*schen Phänomen in der Tat freie Ambozeptoren und nicht mit Antikörpern beladene gelöste Elemente den hemmenden Faktor darstellen, muß nach den neuesten Versuchen noch zweifelhaft erscheinen.

Die Bakteriolyse sind spezifisch. Da auch fast jedes normale Serum Bakteriolyse enthält, kann die Spezifität eines bakterio-

Komplement-
ablenkung.

Spezifität
der Bak-
teriolyse.

lytischen Serums nur durch quantitative Austitrierung festgestellt werden. Die geeignetste Versuchsanordnung für den Nachweis der Bakteriolyse ist der *Pfeiffersche Versuch*, dessen Einzelheiten im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ besprochen werden sollen. Bei dieser Versuchsanordnung können die Erscheinungen der Resistenz nicht störend wirken, die in früheren Versuchen so häufig Täuschungen herbeiführten, wenn das Serum 24 Stunden vor der Einverleibung der infizierenden Bakterien gegeben wurde. Die Spezifität der Bakteriolyse geht bei manchen Bakterienarten allerdings nicht so weit, daß man aus Gruppen nahe verwandter Arten eine bestimmte Spezies mit absoluter Sicherheit durch Prüfung mit einem bakteriolytischen Serum differenzieren könnte. Es kommen gewisse Gruppenwirkungen vor. So kann z. B. ein Typhusimmunserum ziemlich stark bakteriolytisch auch auf gewisse Colistämme wirken, auch die miteinander nahe verwandten Vertreter der Paratyphus-Gärtner-Gruppe (vgl. Vorlesung „Paratyphus und infektiöse Fleischvergiftungen“) lassen sich durch den *Pfeifferschen Versuch* nicht trennen. Im allgemeinen werden aber störende Einflüsse solcher Gruppenwirkungen in der praktischen Diagnostik kaum beobachtet.

Die Beeinflussung von Infektionserregern durch spezifische Bakteriolyse kann versagen, wenn es sich um sog. serumfeste Stämme handelt. Es wird häufig beobachtet, daß Bakterien unter dem Einflusse homologer Immunstoffe in vivo oder auch in vitro Veränderungen ihres Rezeptorenapparates erleiden, die auch ihre morphologischen und biologischen Eigenschaften beeinflussen. Auch im natürlich erkrankten Organismus kommen unter Umständen solche Einwirkungen auf die Infektionserreger zustande, z. B. beim Typhus. Es resultieren dann Bakterienstämme, die sich gegen die Antikörper selbst hochwertiger spezifischer Immunsera völlig resistent verhalten. Nach mehrfacher Umzüchtung pflegt diese Serumfestigkeit allerdings bald zu verschwinden.

Die Bakteriolyse lassen sich auch durch Reagenzglasversuche nachweisen, aber diese fallen sehr oft ungleichmäßig aus. Die Heranziehung des Tierversuches gibt stets gleichmäßigere und sicherere Resultate und ist daher empfehlenswerter. Zudem gehen die Resultate der Reagenzglasversuche, wie zuerst *Töpfer* und *Jaffé* unter *Kolles* Leitung feststellten, denen des *Pfeifferschen Versuches* keineswegs immer parallel. Beim Typhus z. B. erhält man oft, wenn man das Serum in den verschiedenen Krankheitsstadien nach beiden Methoden auswertet, bald mit der einen, bald mit der anderen höhere Titerwerte.

*Praktische
Verwertung.*

Die häufigste praktische Verwendung finden die Bakteriolyse bei der retrospektiven Diagnose verschiedener Infektionskrankheiten und bei der Differenzierung einzelner sich besonders nahestehender Bakterienarten.

Eine therapeutische Verwertung der Bakteriolyse ist bisher nur in sehr beschränktem Umfange möglich. So wertvoll bakterizide Sera sich auch als Träger der Schutzwirkung in der Praxis, namentlich bei verschiedenen Tierkrankheiten, bewährt haben, so unsicher und wenig zuverlässig sind die Angaben über Heilerfolge durch rein bakterizide Serumpräparate bei ausgebrochener Erkrankung. Heilwirkungen werden dadurch noch erschwert, daß nicht jedes Immunserum in jedem Tierkörper ein passendes Komplement findet. Ein von Hammeln gewonnenes Milzbrandimmunserum ist z. B. imstande, Hammel gegen die Milzbrandinfektion zu schützen; im Kaninchenkörper findet dieses

Hammelserum aber, selbst wenn sehr große Mengen injiziert werden, kein passendes Komplement und ist daher unwirksam. Ähnliche Verhältnisse sind bei verschiedenen anderen Serumpräparaten festgestellt worden. Man hat versucht, diesem Übelstand dadurch abzuhelpfen, daß man zugleich mit dem Immunserum frisches, normales Serum mit passendem Komplement injizierte, doch sind die so erhaltenen Resultate bis jetzt wenig befriedigend. Es scheint, als ob die eingeführten Komplemente nicht immer in der beabsichtigten Weise zur Bindung gelangen, sondern vielmehr zunächst an Körperzellen verankert werden. Man wird aus diesem Grunde in erster Linie versuchen müssen, bakteriolytische Immunsera für die Zwecke der Prophylaxe und Therapie möglichst an solchen Tierarten herzustellen, die der Spezies des zu immunisierenden oder therapeutisch zu behandelnden Individuums möglichst nahestehen. Man wird also z. B. für Rinder möglichst Rinderserum, für Schweine Schweineserum verwenden usw. Für den Menschen würde man natürlich auf menschliches Serum verzichten müssen. Daß Affen für die Herstellung von Serum in Frage kommen, erscheint aber wenig aussichtsvoll.

Eine Begrenzung der therapeutischen Wirkung der rein bakteriziden Sera wird ferner dadurch herbeigeführt, daß diese die Bakterien auflösen und dadurch Gifte in Freiheit setzen, die freiwerdenden Gifte aber nicht neutralisieren können. Allerdings enthalten alle hochwertig bakteriziden Sera auch gewisse Quoten Antiendotoxin, diese genügen aber an sich meist nicht zur Gewährleistung sicherer therapeutischer Effekte. Andererseits haben neuere Versuche mit hochwertig bakterizidem Choleraserum am cholerakranken Menschen gezeigt, daß man die Giftzufuhr durch die bakteriolytische Wirkung des Serums nicht zu hoch bewerten darf. Ein großer Teil der Endotoxine wird durch die Antiendotoxine des Serums in weniger giftige Spaltprodukte abgebaut (*Pfeiffer und Bessau*) oder durch die normalen Säfte des Körpers und die Zelltätigkeit zerstört, und der übrigbleibende Rest ist gering im Vergleich zu der Giftmenge, die bei fortschreitendem Infektionsprozeß, den das Serum ja aufhält, erzeugt werden würde.

Zytotoxine. Werden Tiere mit menschlichen oder heterologen tierischen Zellen vorbehandelt, so entstehen Antikörper, die spezifisch lösend wirken auf die Zellen, mit denen die Tiere immunisiert wurden. Ein Serum beispielsweise, das an Ziegen durch Injektion steigender Dosen von Leberzellen des Kaninchens gewonnen wurde, wirkt spezifisch auf alle Zellen dieser Tierart, am stärksten allerdings auf die Leberzellen, geringer z. B. auf Milzzellen oder Epithelien, dagegen wenig oder gar nicht auf Zellen anderer Tierarten, z. B. Meer-schweinchenleberzellen. Man bezeichnet diese Antikörper, weil sie meistens, wie man unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen beobachten kann, nicht eine völlige Auflösung (Lysis), sondern nur eine Schädigung der Zellen verursachen, gewöhnlich nicht als Zytolysine, sondern als Zytotoxine. Die Zytotoxine sind biologisch völlig gleichartig den nachher zu besprechenden Hämolysinen. Spezifische Zytotoxine lassen sich fast mit allen Gewebszellen der verschiedenen Tierarten herstellen. Von gewissem Interesse sind die Versuche mit Antispermatozoen-Serum, das die Samenzellen tötet, und mit gastrotoxischem

Zytotoxine.

Serum: das durch Schädigung der Zellen der Magenschleimhaut zur Bildung von Magengeschwüren führen soll etc. Zunächst haben diese Versuche rein wissenschaftliches Interesse.

Von diesen durch Immunisierung gewonnenen Zytotoxinen sind die im Serum mancher normaler Tiere vorhandenen zytolytischen Stoffe zu trennen. Auf solchen Zytotoxinen beruht die toxische und nekrotisierende Wirkung, die unter Umständen Normalsera für die Zellen anderer Tierarten haben. Die Hautnekrosen, die bei manchen Tierarten nach subkutaner Injektion gewisser Sera entstehen (z. B. bei Meerschweinchen und Kaninchen nach Einspritzung von Rinderserum), sind auf die Wirkung von Zytotoxinen zurückzuführen. Durch Erwärmung auf 55° C verlieren zytotoxische Sera ihre Wirkung, gewinnen sie aber nach Zusatz von Komplement wieder. Tiere können nach intravenöser Injektion kleiner Mengen der für ihre Spezies zytotoxischen Sera sterben.

Hämolysine.

Hämolysine sind solche Stoffe, die eine Lösung des in den Blutzellen enthaltenen Hämoglobins herbeiführen. Die Hämolysine wirken nämlich auf das Blutkörperstroma, das man sich gewissermaßen als eine weitverzweigte Membran vorstellen kann, schädigend ein. Ein großer Teil des Stromas geht dabei direkt zugrunde, während das Hämoglobin frei wird und sich infolge dessen lösen kann. Durch die Auflösung der Blutkörperchen wird das Blut durchsichtig, klar.

Es gibt spezifische und nichtspezifische Hämolysine. Zu den nichtspezifischen Hämolysinen gehören verschiedene Chemikalien, Alkalien und Säuren (Gallensäure), pflanzliche Gifte (Ricin, Abrin), ferner Bakteriengifte (Tetanolysin [s. Kap. „Tetanus“], Staphylolysin [s. Kap. „Staphylokokkenkrankheiten“]) sowie tierische Gifte (Schlangengift, Skorpiongift). Es gelingt durch Vorbehandlung mit den pflanzlichen, tierischen und bakteriellen nichtspezifischen Hämolysinen, Antihämolysine zu erzeugen. Den Übergang von den nichtspezifischen zu den spezifischen Hämolysinen vermitteln die hämolytisch wirkenden Normalsera. Das normale Serum verschiedener Tierarten besitzt nämlich gegenüber einzelnen Blutarten hämolytische Fähigkeiten. Auf dieser Eigenschaft beruht die den Physiologen schon seit langem bekannte Giftigkeit des Blutes gewisser Tiere für andere bei Transfusion.

Spezifische Hämolysine gewinnt man durch systematische Vorbehandlung von Tieren mit einer bestimmten Blutart. Die Spezifität der Hämolysine ist eine ziemlich strenge. Das Serum einer Tierart X, die mit Blut einer Tierart Y vorbehandelt ist, wirkt hämolytisch nur auf die Erythrozyten der Art Y, nicht aber auf solche einer Art Z usw., und umgekehrt. Bei sehr nahestehenden Tierarten erfährt das Gesetz allerdings eine gewisse Durchkreuzung durch Gruppenwirkungen. In diesem Sinne ist die Tatsache zu erklären, daß mit Menschenblut hergestelltes hämolytisches Serum in erheblicherem Maße auch auf Affenblut wirkt und umgekehrt.

Neuerdings hat sich ergeben, daß auch bei entfernt stehenden Tierarten ein Übergreifen der Wirkung unter Umständen vorkommen kann. Man kann nach *Forssman* durch Vorbehandeln von Kaninchen mit Meerschweinchenorganen stark wirkende Hämolysine für Hammelblut gewinnen. Die Meerschweinchenorgane enthalten also z. T. dieselben Rezeptoren wie die Hammelblutkörperchen. Gleiche Rezeptoren besitzen auch die Organe von Pferden und manchen anderen Tierarten, nicht aber die Organe von Schwein, Rind u. a. Da diese Rezeptoren kochbeständig

sind, kann man ihren Nachweis in Fleisch- und Wurstwaren, wie *Sachs* und *Georgi* gezeigt haben, dazu benutzen, um Unterschiebungen oder Beimengungen von Pferdefleisch zu erkennen. Immunsera, die durch Pferdefleisch-Immunisierung gewonnen sind, verlieren durch Vorbehandlung mit Pferdefleisch (auch gekochtem) ihre hämolytische Wirkung auf Hammelblut.

Wie bei der Bakteriolyse ist auch bei der Hämolyse die zellenauflösende Kraft durch das Zusammenwirken zweier Komponenten bedingt, nämlich des Immunkörpers (Zwischenkörper, Ambozeptor) und des Komplements. Mit Hilfe der im Reagenzglas sich abspielenden Vorgänge läßt sich dies in eindeutiger Weise zeigen. Frisch gewonnenes hämolytisches Serum wird nämlich durch einstündiges Erwärmen auf 56° C inaktiv, weil das Komplement zerstört wird; durch Zusatz von normalem Serum kann aber die hämolysierende Wirkung des Serums sogleich wiederhergestellt werden. Die Hämolyse erfolgt nur bei höheren Temperaturen (15–37° C). Läßt man eine Mischung von Immunkörper und Blut bei 0° stehen, so tritt wohl Bindung des Hämolytins mit den Zellen, aber keine Hämolyse ein. Diese erfolgt erst bei höherer Temperatur und kommt dadurch zustande, daß das vom Zwischenkörper an das Blutkörperchen herangebrachte Komplement nach Art eines Fermentes die eigentliche Auflösung des Stromas herbeiführt. Der Zwischenkörper ist nach *Ehrlich* dementsprechend mit zwei Gruppen ausgestattet zu denken, der auf die Blutzelle eingepaßten (zytophilen) und einer zweiten, mit Avidität zum Komplement ausgestatteten (komplementophilen) Gruppe.

Nach *Ehrlichs* Theorie entsprechen die spezifischen Hämolsine den Hämolsinen des normalen Serums. Die letzteren sind in Konstitution und Wirkungsweise den ersteren identisch. Hier zeigt sich am deutlichsten die Richtigkeit des von *Ehrlich* in seiner Theorie vertretenen Standpunktes, daß die Immunisierung und das mit ihr verbundene Auftreten spezifischer Substanzen zu den Vorgängen der Ernährungsphysiologie in außerordentlich nahen Beziehungen steht. In prägnanter Weise hat diese Vorgänge *Dieudonné* gekennzeichnet, wenn er sagt: „Vorgänge, die denen der Antikörperbildung vollkommen analog sind, spielen sich im Haushalt des normalen Stoffwechsels fort und fort ab; in allen möglichen Zellen des Organismus kann die Aufnahme von Nährstoffen bzw. Produkten des intermediären Stoffwechsels Neubildung und Abstoßung von Rezeptoren veranlassen. Bei der großen Zahl der Organe und dem mannigfachen Chemismus ihrer Zellen ist das Blutplasma von einer Unzahl solcher abgestoßener Rezeptoren — zusammenfassend als „Haptine“ bezeichnet — erfüllt. Die künstlich erzeugten Haptine besitzen genau die gleichen Eigenschaften wie die natürlich vorkommenden; durch die Immunisierung werden neue Substanzen nicht gebildet; diese sind schon vor der Vorbehandlung vorhanden.“

Eine Sonderstellung nimmt die hämolytische Wirkung des Cobragiftes ein. Über dieses Phänomen sind sehr viele Untersuchungen angestellt, deren Ergebnis die Tatsache zutage gefördert hat, daß das Cobragift, ein echtes Ferment, erst beim Zusammenwirken mit dem Lezithin, einem Lipoid, hämolytisch wirkt. Das Lezithin wird durch das Cobragift gespalten, und es entsteht das stark hämolytische Lezithinderivat. Aus diesen Erwägungen heraus ist die Cobragifthämolyse auch diagnostisch verwertet worden. Bei einigen Krankheiten soll infolge Vermehrung der Lipide im Blute eine Verstärkung, bei anderen infolge Verminderung der Lipide eine Hemmung der Kobragifthämolyse eintreten. Vielfache Untersuchungen bei Tuberkulose, für deren Erkennung diese Probe von *Calmette* empfohlen wurde, haben

ergeben, daß bei ihr, aber auch bei anderen Infektionskrankheiten und gelegentlich auch bei gesunden Individuen eine Aktivierung der Cobragifthämolyse durch inaktives Serum vorkommt. Eine Hemmung der Cobragifthämolyse sollte nach *Much* für Geisteskrankheiten, besonders für *Dementia praecox*, charakteristisch sein. Aber diese Angabe hat den Nachprüfungen nicht standgehalten.

Opsonine und Bakteriotropine.

*Opsonine
und Bak-
teriotropine.*

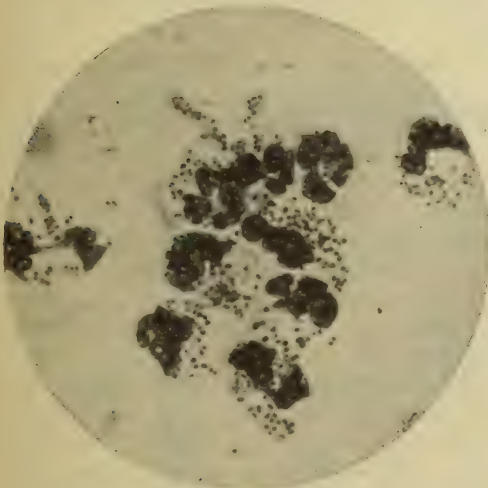
Die experimentelle Erforschung der Phagozytose-Vorgänge bei immunisierten Tieren ergab bald, daß die *Metschnikoffsche* Hypothese der „Stimuline“, d. h. der die Phagozyten in spezifischer Weise zur Freßtätigkeit reizenden Stoffe, nicht aufrecht zu erhalten war. Es konnten keinerlei experimentelle Beweise dafür erbracht werden, daß solche spezifisch auf die Freßzellen einwirkenden Stoffe tatsächlich existieren. Das Studium der phagozytosebefördernden Stoffe, wie es von *Wright* und seinen Mitarbeitern *Leishman*, *Douglas*, *Bulloch*, *Hektoen* und *Dean* zuerst in die Wege geleitet wurde, wies vielmehr auf die Existenz spezifischer, im normalen Serum der Menschen und der Tiere vorhandener Substanzen hin, die nicht die Leukozyten zur Freßtätigkeit reizen, sondern nur die Bakterien so verändern, daß sie leichter von den Leukozyten gefressen werden. *Wright* beobachtete, daß die Bakterien sich menschlichen Leukozyten gegenüber im Reagenzglase sehr verschieden verhalten. Manche Arten werden ohne weiteres von Leukozyten aufgenommen, aber auch bei einer und derselben Art bestehen Unterschiede in dem Sinne, daß virulente Keime meistens von den Leukozyten selbst bei mehrstündigem Kontakt nicht aufgenommen werden, wohl aber avirulente. Setzt man dagegen einer Mischung von Leukozyten und Bakterien, in der keinerlei phagozytäre Vorgänge zutage treten, Serum normaler Menschen hinzu, so werden die Bakterien von den Leukozyten aufgenommen. Die hier wirksamen Stoffe hat *Wright* als „Opsonine“ (ὀψονέω = ich bereite zur Mahlzeit vor) bezeichnet und zuerst eingehend studiert. Er wies vor allem nach, daß die Bakterien durch die Aufnahme der Opsonine in keiner Weise verändert werden. Auf die Wirksamkeit dieser Stoffe führt *Wright* die Wirkung verschiedener Immunsera und die künstliche Immunität zurück. Ganz wie die Alexine *Buchners* sind diese „Normalopsonine“ sehr empfindliche Körper. Schon einstündige Erwärmung auf 56° C zerstört sie, und sie lassen sich auch nicht längere Zeit, ohne Einbuße an ihrer Wirksamkeit zu erleiden, aufbewahren. Wie sich durch Absättigungsversuche an normalem Serum mit verschiedenen Bakterienarten feststellen läßt, müssen wir eine Vielheit und zugleich eine Spezifität der „Normalopsonine“ annehmen. Diese Stoffe gleichen also auch hierin den Alexinen und ferner bezüglich der Spezifität den Agglutininen und Ambozeptoren des normalen Serums, deren Vielheit durch *Hetsch* und *Lentz* nachgewiesen wurde. Bei Gesunden schwankt, offenbar in Abhängigkeit von den Mahlzeiten, die Menge der im Blute kreisenden Opsonine mit den Tageszeiten, aber nur in geringem Umfange. Bei künstlich immunisierten Menschen oder Tieren ließ sich eine wesentliche Steigerung der Opsonine im Blutserum nachweisen. Auf diese Beobachtungen baute *Wright* seine bakteriotherapeutischen Versuche auf; er arbeitete eine besondere Technik aus, durch die er den opsonischen Titer oder Index des Blutes gegenüber den verschiedenen Infektionserregern bestimmen konnte.

Eine Erweiterung erfuhren die *Wright*schen Befunde durch die Untersuchungen von *Neufeld*. Dieser stellte bei seinen eingehenden vergleichenden Studien über die phagozytosebefördernden Substanzen der Normal- und Immunsera zunächst die wichtige Tatsache fest, daß die Opsonine der Immunsera viel thermostabiler sind als die „Normal-opsonine“. Er zeigte dann weiter, daß die letzteren ebenso wie die Bakteriolysine und Hämolsine nur dann wirksam sind, wenn sie mit genügenden Komplementmengen zusammentreffen, daß aber die phagozytären Stoffe der Immunsera einfach gebaut sind und der Mitwirkung des Komplementes nicht bedürfen. Die opsonische Kraft eines Serums erlischt bei der Inaktivierung völlig, kann aber durch Zusatz von Komplement wiederhergestellt werden; bakteriotrop wirkende Immunsera aber werden durch Erhitzung auf 56° in ihrer Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Diese Beobachtungen führten *Neufeld* dazu, anzunehmen, daß beide im Endeffekt gleichartig wirkenden Stoffe in normalem Serum und Immunsorum voneinander verschieden wären, und er belegte die letzteren mit dem Namen „bakteriotrope Substanzen“ oder „Bakteriotropine“.

Die Bakteriotropine sind spezifisch und bereiten virulente Bakterien, die an sich von Leukozyten nicht aufgenommen werden, für die Phagozytose vor. Sie wirken nicht auf die Leukozyten, sondern werden nur von den Bakterien aufgenommen, zu denen sie

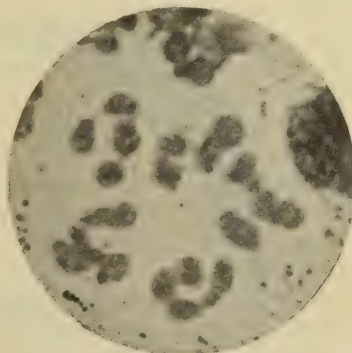
Spezifität
und
Wirkungs-
weise.

Fig. 37.



Phagozytose von Meningokokken unter dem Einflusse eines bakteriotropen Immunserums.

Fig. 38.



Negatives Kontrollpräparat zu Fig. 37.

spezifische Affinität im Sinne der *Ehrlich*schen Theorie haben.

Das läßt sich durch Absättigungsversuche zeigen, wie sie von *Neufeld* und *Hüne* ausgeführt wurden. Versetzt man eine Aufschwemmung von an sich nicht phagozytischen virulenten Bakterien mit dem zugehörigen bakteriotropen Immunserum, läßt sie einige Zeit bei 37° C stehen, zentrifugiert und wäscht die Bakterien mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung, so werden die mit Serum beladenen Bakterien von hinzugesetzten frischen und gleichfalls gewaschenen Leukozyten sofort phagozytiert (Fig. 37 und 38 und Taf. 7). Umgekehrt nehmen in gleicher Weise mit dem bakteriotropen Serum

behandelte Leukozyten die Bakteriotropine ebensowenig auf, wie gewaschene Leukozyten immuner Tiere irgend welche erhöhte phagozytäre Fähigkeit, verglichen mit Leukozyten normaler Tiere, aufweisen. Die Leukozyten sind an dem im Serum durch die Bakteriotropine sowohl wie durch die Opsonine hervorgerufenen Prozeß erst in zweiter Linie beteiligt und sind gewissermaßen nur als Indikatoren der Serumwirkung aufzufassen (*Neufeld*). Daher ist es auch verständlich, daß sich die Leukozyten verschiedener Tierarten in dieser Beziehung ganz gleich verhalten. Sie werden erst nach Behandlung der Bakterien mit dem bakteriotropen Immunserum befähigt, die virulenten Bakterien zu fressen.

Man hat die Bakteriotropine vielfach auch „Immunopsonine“ genannt. Diese Bezeichnung ist aber deshalb nicht korrekt, weil in manchen Immunseris komplex gebaute phagozytosefördernde Stoffe vorkommen und andererseits auch Normalsera unter Umständen gewisse Mengen von Tropinen enthalten.

Die Frage, an welche Teile des Bakterienprotoplasmas die Bakteriotropine verankert werden, ist noch nicht endgültig beantwortet; manche Erwägungen sprechen dafür, daß die zur Virulenz, d. h. der Fähigkeit der Mikroben, sich im Tierkörper zu vermehren, in Beziehung stehenden Teile oder Rezeptoren des Bakteriums durch die Bakteriotropine getroffen werden. Es würde hiermit auch die Tatsache übereinstimmen, daß sich eine antiinfektiöse Immunität bei manchen Infektionen viel leichter mit virulenten als mit avirulenten oder wenig virulenten Mikroben erzielen läßt. Dies ist z. B. bei der Immunisierung mit Pneumokokken der Fall.

Beziehungen
zu den
Aggressinen.

Es liegt deshalb auch der Gedanke nahe, daß die Bakteriotropine sich mit den von *Bail* und seinen Mitarbeitern angenommenen Aggressinen der Bakterien verankern und so diese leukozytenfeindlichen Stoffe unwirksam machen. Es würden die Bakteriotropine dann also mit den *Bailschen* Antiaggressinen zu identifizieren sein, die ebenfalls indirekt wie die Bakteriotropine zur Auslösung phagozytärer Vorgänge innerhalb des Tierkörpers führen. Man könnte also ohne weiteres die durch Bakteriotropine im Reagenzglas und die von den Antiaggressinen im Tierkörper ermöglichten spezifisch-phagozytären Vorgänge, die so große Übereinstimmung aufweisen, als identische, auf denselben Stoffen der Immunsera beruhende Vorgänge betrachten und auch die aktive bakteriotrope Immunität mit der aktiven Antiaggressinimmunität identifizieren, wenn nicht ein prinzipieller Unterschied bestände, den mit Nachdruck *Sobernheim* in seinem ausgezeichneten Aufsatz „Die Lehre von der Immunität“ betont hat. Nach *Bail* ist zur Erzeugung der Aggressin-Immunität und zur Gewinnung der Antiaggressine eines Immunserums nämlich die Verwendung lebender virulenter Bakterien notwendig, während die Herstellung der spezifischen Opsonine *Wrights* und der Bakteriotropine *Neufelds* auch leicht mit abgetöteten Bakterien gelingt. Es ist aus diesem Grunde nicht angängig, die Antiaggressine ohne weiteres mit den Bakteriotropinen zu identifizieren.

Beziehungen
zu den
Bakterio-
lysinen.

Aber auch mit anderen Immunkörpern, die häufig neben ihnen in spezifischen Immunseris vorhanden sind, dürfen die Bakteriotropine nicht identifiziert werden, namentlich sind sie von den bakteriolytischen Stoffen, den Ambozeptoren, zu trennen. *Neufeld* und *Hüne* haben darauf hingewiesen, daß in denjenigen Immunseris, die gleich-

zeitig bakteriolytisch und bakteriotrop wirken, der bakteriolytische und der bakteriotrope Titer stark differieren können. Von Wichtigkeit ist auch die Beobachtung *Neufelds*, daß die Erzielung der Phagozytose durch rein bakteriotrop wirkende Serumarten, z. B. Pneumokokkenserum, nur bei Verwendung von lebenden Bakterien gelingt. Es lassen sich keinerlei Stoffe aus den Leukozyten extrahieren, durch welche die Bakterien bei gleichzeitiger Anwendung des bakteriotropen Serums so vernichtet werden könnten, wie es in den lebenden Leukozyten unter dem Einflusse des bakteriotropen Serums geschieht. Das gleiche Verhalten tritt auch im lebenden Organismus ein, sodaß bei den rein bakteriotropen Immunseris der Gehalt an Schutzstoffen und Bakteriotropinen ganz oder fast ganz parallel geht. Es fehlen dann nur bakteriolytische Vorgänge im Tierkörper, oder sie treten völlig zurück gegenüber der Wirkung der Bakteriotropine.

Es gibt noch viele Forscher, z. B. *R. Pfeiffer* und seine Mitarbeiter, die trotz dieser Sachlage an der Ansicht festhalten, daß Ambozeptoren und Bakteriotropine identisch sind, und daß es nur von der Bakterienart abhängt, ob die Bakterien in den freien Körperflüssigkeiten aufgelöst oder nur so weit verändert werden, daß sie von den Phagozyten aufgenommen werden können. Bis es gelungen ist, die Antikörper rein darzustellen, muß man den Anschauungen *R. Pfeiffers* sicher Berechtigung zuerkennen, zumal die Methoden, die zur Trennung der verschiedenen Antikörper zur Verfügung stehen, doch nur bedingte Rückschlüsse auf die Verschiedenartigkeit der Antikörper zulassen.

Zur Aufstellung einer neuen Immunitätstheorie reichen die soeben besprochenen Beobachtungen jedenfalls noch nicht aus, vor allen Dingen deshalb nicht, weil die unter dem Einflusse der Bakteriotropine phagozytierten Keime keineswegs immer vernichtet werden. Es gelten hier also dieselben Einwände, die bereits gegen die *Metschnikoffsche* Phagozytenlehre geltend gemacht sind. Namentlich *Löhlein* hat nachgewiesen, daß Pestbazillen, Milzbrandbakterien und andere virulente Keime nach der Phagozytose aus den Leukozyten wieder frei werden und nun, ohne an ihrer Virulenz Einbuße erlitten zu haben, wieder ihre volle infektiöse Wirksamkeit entfalten können. *v. Gruber* hat eine exakte Erklärung für diese Phänomene gegeben, als er zeigte, daß die Bakterien (z. B. die Milzbrandbakterien) innerhalb des Tierkörpers und innerhalb der Zellen sowie auch im Reagenzglase sich mit einer schützenden Hülle umkleiden, die sie gegen die Phagozytose feilt.

Aber wenn auch eine Vernichtung der Infektionserreger durch die Phagozyten nicht immer stattfindet, so hat die Phagozytose, wie *Neufeld* hervorhebt, doch den für den Organismus sehr wesentlichen Vorteil, daß sie ihn vor der Vergiftung schützt, die nicht nur durch die spezifischen Toxine und Endotoxine der Bakterien droht, sondern auch durch die Bildung nicht spezifischer Giftstoffe, der Anaphylatoxine, die überall dort entstehen, wo Bakterien frei im Blute kreisen oder sonst dem Kontakt mit Körpersäften ausgesetzt sind (S. 207).

Die Wertbestimmung der bakteriotropen Sera wird von *Neufeld* so ausgeführt, daß abgestufte Mengen des Serums mit einer konstanten Menge der Bakterien und einer bestimmten Menge gewaschener Meerschweinchenleukozyten, die man aus dem Peritoneum dieser Tiere 24 Stunden nach Injektion von 1 ccm steriler Nährbouillon

Wert-
bestimmung.

gewinnt, versetzt werden. Es wird dann diejenige Dosis der Serumverdünnung festgestellt, die gerade noch eine Phagozytose der Bakterien herbeiführt. Diese Grenzdosis stellt den Titer dar.

Auf die Methoden der Titerbestimmung opsonischer Sera wird in dem Abschnitt: „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ näher eingegangen werden.

Zytotropine.

Durch geeignete Vorbehandlung können im Blutserum von Tieren auch den Bakteriotropinen analog wirkende Stoffe erzeugt werden, die körperfremde Zellen in spezifischer Weise zur Phagozytose vorbereiten. Man bezeichnet sie als **Zytotropine**. Unter ihnen sind namentlich die Hämotropine eingehender untersucht worden, die auf die roten Blutkörperchen wirken und ein geeignetes Untersuchungsobjekt für die Studien über die Konstitution der Tropine und ihre Beziehungen zu anderen Antikörpern darstellen. Allem Anscheine nach kommt den Hämotropinen auch in der Pathologie eine gewisse praktische Bedeutung zu; man hat sowohl bei Infektionen (z. B. bei Pneumokokkenkrankungen und bei Meningitis), als auch bei schweren Blutkrankheiten wiederholt beobachtet, daß die Leukozyten des zirkulierenden Blutes Erythrozyten in sich aufnehmen, und hat auch durch Reagenzglasversuche solchen normalen Menschenerythrozyten gegenüber wirksame Stoffe im Patientenserum nachgewiesen. Ebenso gibt es nach den Untersuchungen *Metschnikoff's* u. a. Tropine, die auf Spermatozoen phagozytosebefördernd wirken

[Literatur.

- Friedberger*, Die bakteriziden Sera. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 2, 1913.
- Dieudonné-Weichardt*, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 9. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1918.
- Deutsch und Feistmantel*, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig, Thieme, 1903.
- Metschnikoff*, Die Lehre von den Phagozyten und deren experimentelle Grundlagen. Handb. der pathog. Mikroorg. von *Kolle* und *v. Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 2, 1913. — Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Fischer, 1902.
- Aschoff*, Ehrlichs Seitenkettentheorie. Jena, Fischer, 1902.
- Sachs*, Hämolyse und Zytotoxine des Blutserums. Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*, Bd. 2. Jena, G. Fischer, 1909.
- Kolle-Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 2, 1913.
- v. Dungern*, Die Antikörper. Jena, Fischer, 1903.
- Neufeld*, Bakteriotropine und Opsonine. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 2, 1913.
- Wright and Douglas*, Proceedings royal Society. London, t. 72—74, 1903—1904.
- Neufeld und Rimpau*, Deutsche med. Wochenschr., 1904; Zeitschr. f. Hyg., 1905.
- Gruber und Futaki*, Münchener med. Wochenschr., 1906 und 1907.
- Löhlein*, Ann. Pasteur, 1905 und 1906; Zentralbl. f. Bakt., 1906; Münchener med. Wochenschr., 1907.
- Sauerbeck*, Ergebnisse der allgem. Pathologie usw. von *Lubarsch* und *Ostertag*. Wiesbaden, Bergmann, 1907.
- Neufeld und Hüne*, Untersuchungen über bakterizide Immunität und Phagozytose. Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt, Bd. 25, 1907. — Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 28 (Beiheft).
- Bail*, Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52 und 53.
- Sobernheim*, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*, Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, 1909.

10. VORLESUNG.

Agglutinine.

Die **Agglutinine** sind als besondere Stoffe im Immunserum im Jahre 1896 von *Gruber* und *Durham* und nur wenige Tage später auch von *Pfeiffer* und *Kolle* beschrieben worden. Wenn auch bereits früher von anderen Autoren bei dem Arbeiten mit spezifischen Serumarten Erscheinungen beobachtet worden waren, die nach unseren heutigen Kenntnissen zweifellos als Agglutinationsvorgänge aufzufassen sind, so gebührt doch den genannten Forschern das Verdienst, die von ihnen gesehene Zusammenballung von Bakterien unter dem Einflusse der homologen Immunsera als spezifische Immunitätsreaktion erkannt zu haben. Als *Widal* einige Monate später berichtete, daß das Blutserum Typhuskranker in höheren Verdünnungen auf Typhusbakterien spezifisch agglutinierend wirke und daß diese Erscheinung zur Sicherung der klinischen Typhusdiagnose mit größtem Vorteil verwendet werden könne, wurde die Bedeutung des Agglutinationsphänomens für die Frühdiagnostik von den Klinikern sehr bald allerseits anerkannt. Durch zahlreiche Untersuchungen vieler hervorragender Forscher über die Wirkungsweise der Agglutinine sind wir heute, wenn auch einige speziellere Fragen noch der endgültigen Lösung harren, über das Wesen des Agglutinationsprozesses hinreichend orientiert und wissen, daß wir in den spezifischen Agglutininen zuverlässige Hilfsmittel haben, die uns einerseits die Differenzierung nahestehender Bakterienarten voneinander ermöglichen und uns andererseits auf dem Wege der retrospektiven Diagnostik häufig in den Stand setzen, in dunklen Krankheitsfällen die ätiologische Bedeutung der mutmaßlichen Infektionserreger zu beweisen.

Geschichtliches.

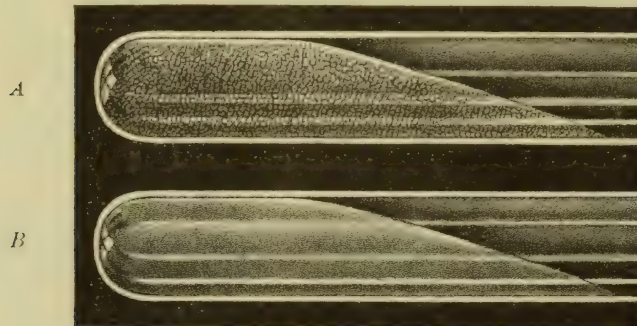
Das **Agglutinationsphänomen** besteht darin, daß in Bakterienaufschwemmungen beim Zusatz wirksamer Verdünnungen eines für die betreffende Bakterienart spezifischen Immunserums eine Zusammenballung der Bakterien eintritt. Wenn man den Vorgang beispielsweise bei Choleravibrionen unter dem Mikroskop beobachtet, dann sieht man, daß unmittelbar nach der Beigabe des Choleraserums die Choleravibrionen ihre Beweglichkeit einbüßen und sich zu kleineren, allmählich immer größer werdenden Häufchen zusammenlegen. Anfangs sieht man zwischen den einzelnen Häufchen hier und da noch bewegliche Vibrionen. Diese treten bald an ein Häufchen heran und können sich dann nicht mehr trennen. Sie führen schlängelnde Bewegungen aus, die sich eventuell dem ganzen Haufen mitteilen; es sieht aus, als ob sie sich loszureißen versuchten. Bald hören auch diese Bewegungen auf und das hinzugetretene Bakterium liegt still und mit den anderen eng verbunden da. Diese Häufchenbildung, die also bis zu einem gewissen Grade ein fortschreitender Prozeß ist, hat zu der Bezeichnung „Agglutination“ (= Verklebung) oder „Agglomeration“ geführt. Im hängenden Tropfen ist das Bild agglutinierter Bakterien sehr typisch, man hat es sehr

Das Agglutinationsphänomen.

treffend mit demjenigen von Inseln eines Archipelagus verglichen (siehe Taf. 8, Fig. 1).

Wenn man im Reagenzglas Bakterien in einer wirksamen Verdünnung spezifischen Serums gleichmäßig verteilt, sieht man mit dem bloßen Auge die Zusammenballung eintreten. Ganz ähnlich wie bei der Bildung von Niederschlägen in chemischen Lösungen tritt auch hier ein mehr oder minder feinflockiger Niederschlag auf, der bei Betrachtung der Aufschwemmung gegen einen dunklen Hintergrund leicht erkannt werden kann (Fig. 39). Hat das Röhrchen längere Zeit gestanden, so haben sich die vorher eine homogene Aufschwemmung bildenden Bakterien am Boden des Röhrchens abgesetzt und die darüberstehende Flüssigkeit ist klar geworden. Schüttelt man den Bodensatz auf, so bleiben die Häufchen als solche bestehen, während in einem Kontrollröhrchen, in dem sich nicht agglutinierte Bakterien bei langem Stehen lediglich infolge ihrer Schwere abgesetzt haben, durch Aufschütteln sofort wieder eine gleichmäßige Trübung der Aufschwemmung entsteht.

Fig. 39.



Makroskopische Agglutinationsprobe im Reagenzglas.
A: positive Agglutination. B: Kontrollprobe: negativ.

Bei hoher Agglutinationskraft der Serumverdünnung gelingt es überhaupt nicht, eine homogene Aufschwemmung herzustellen; es bilden sich hier sofort beim Verreiben Klümpchen, die sich auch bei stärkstem Schütteln nicht verteilen lassen.

Je nach der Wirksamkeit der verwendeten Serumverdünnungen tritt also das Agglutinationsphänomen schnell oder langsam ein. Wenn man mit schwach wirksamem Serum arbeitet oder mit den an der Titergrenze gelegenen Verdünnungen eines hochwertigen Serums, dann erfolgt deutliche Zusammenballung erst nach längerer Zeit, etwa nach 1 Stunde, und auch dann nur, wenn die Aufschwemmung in den 37°-Brutschrank verbracht wird. Denn wie alle chemischen Prozesse geht die Agglutination, die auch auf einer Art chemischer Bindung beruht, in der Wärme schneller vor sich als in der Kälte. Bei unbeweglichen Bakterienarten tritt die Agglutination im allgemeinen langsamer ein. Man muß hier durch längeres Schütteln den Bakterien Gelegenheit geben, aneinander zu kommen, wie dies den beweglichen Arten infolge ihrer Eigenbewegung leichter gelingt. Ebenso ist es bei Kokken. Wie

wir später sehen werden, ist auch die Agglutinabilität verschiedener Stämme einer und derselben Bakterienart keineswegs immer gleich. Bei Typhusbazillen und Meningokokken gibt es beispielsweise schwer agglutinable Stämme, bei denen ein positiver Ausfall der Reaktion erst deutlich wird, wenn die Röhrchen 24 Stunden lang bei einer Temperatur von 50—55° C gehalten wurden.

Durch den Agglutinationsprozeß werden die Bakterien nur insofern geschädigt, als sie ihre Beweglichkeit verlieren. Sie erleiden aber in ihrer Form und Färbbarkeit keine besonderen Veränderungen und bleiben entwicklungsfähig. Züchtungsversuche auf Agarplatten ergeben, daß die agglutinierten Bakterien zum weitaus größten Teile nicht abgetötet sind.

Die Beobachtung des Agglutinationsphänomens geschieht am zweckmäßigsten durch makroskopische Betrachtung der Bakterienaufschwemmungen, die in Reagenzröhrchen gebracht und eine bestimmte Zeit bei 37° oder 50° C gehalten werden. Auf die genauere Methodik der Agglutinationsversuche soll im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ näher eingegangen werden.

Wenn man Bakterien in Bouillonverdünnungen ihnen homologer Immunsera wachsen läßt, tritt die Wirkung des agglutinierenden Serums derart in Erscheinung, daß die Bakterien nicht in der ganzen Flüssigkeit gleichmäßig verteilt wachsen, sondern daß auch hier deutliche Haufenbildung erfolgt. Eine derartige Kultur sieht aus wie eine in gewöhnlicher Bouillon gezüchtete, die nach der Bebrütung mit agglutinierendem Serum versetzt ist und dann das Agglutinationsphänomen aufweist. Bei Pneumokokken kommt es hierbei zur Entwicklung langer Kettenverbände. Die Bildung von längeren Ketten läßt sich mitunter auch bei Bazillen beobachten und ist unter dem Namen der „Fadenreaktion“ bekannt. In diesem Falle legen sich die Bakterien nicht regellos wie bei der gewöhnlichen Agglutination aneinander, sondern sie verkleben mit ihren Enden. Durch die Bildung von Winkeln an den Vereinigungsstellen und durch weitere Anlagerungen beim Wachstum entstehen dann netzartige Bilder; die Bakterien erscheinen als lange Fäden, in denen jedoch bei genauerer Untersuchung die Trennungslinien zwischen den einzelnen Kettengliedern deutlich hervortreten.

Das Agglutinationsphänomen läßt sich also, wie *Sobernheim* hervorhebt, in zwei Teile zerlegen, in die Immobilisierung, von *Pfeiffer* und *Kolle* auch als Paralysiswirkung bezeichnet, und die Agglomeration. Diese voneinander sicher verschiedenen Prozesse wirken bei fast allen agglutinierenden Seris zusammen, wenn sie auch nicht immer parallel gehen. Es gibt Immunsera, die fast momentan die Bakterien unbeweglich machen, aber erst nach längerer Zeit, oft erst nach 1 bis 3 Stunden, zu Haufenbildung bringen. Auch das Umgekehrte läßt sich beobachten. Cholera- und Typhusbakterien werden z. B. durch die zugehörigen hochwertig agglutinierenden Sera fast momentan verklumpt, ohne daß die Bewegung der einzelnen Individuen und der Haufen wesentlich vermindert wird.

Zum Zustandekommen des Agglutinationsphänomens ist die Verbindung des Agglutinins, das im spezifischen Serum enthalten ist, mit der agglutinablen Substanz der Bakterienleiber nötig.

Wachstum
der
Bakterien
in aggluti-
nierendem
Serum.

Wesen des
Agglutina-
tionspro-
zesses.

Was zunächst das **Agglutinin** betrifft, so ist dieses ein eiweißartiger Körper, der im Blute des immunisierten Tieres als spezifisches Produkt der bei der Vorbehandlung verwendeten Bakterien auftritt. Es besteht, wie *Eisenberg, Volk, Bail* u. a. zeigten, aus einer haptophoren Gruppe, welche die Bindung besorgt, und einer Funktionsgruppe, welche die Zusammenballung bewirkt und daher auch „agglutinophore“ oder „zymophore“ Gruppe genannt wird (Taf. 4, Fig. b). Die Agglutinine sind gegen äußere Einflüsse, namentlich gegen Licht, Fäulnis und Austrocknung, ziemlich widerstandsfähig. Erhitzen auf 55—60° schädigt sie nicht wesentlich, erst durch Temperaturen von 65—70° werden sie zerstört. Gegen Einwirkung von Säuren sind sie besonders empfindlich. Chamberlandfilter halten die Agglutinine teilweise zurück, ebenso lassen tierische Häute sie nicht dialysieren. Wenn agglutinierende Sera in flüssigem, besonders aber in verdünntem Zustande lange Zeit aufbewahrt werden, werden die Agglutinine zerstört; dagegen sind sie in getrocknetem Zustande, vor Licht und Feuchtigkeit geschützt, lange haltbar, ohne daß eine Dissoziation eintritt. Flüssige Sera werden am zweckmäßigsten dadurch konserviert, daß man sie mit 10% einer Karbolglyzerinlösung (Acid. carbol. 5·0, Glyzerin 20·0, Aq. dest. ad 100·0) versetzt.

Über die genauere chemische Natur der Agglutinine ist noch nichts bekannt, da sie bisher aus dem Blutserum nicht rein dargestellt werden konnten. Durch Ammoniumsulfat werden sie, ebenso wie andere spezifische Antikörper, zum größten Teile mit den als „Globuline“ bezeichneten Eiweißstoffen des Serums ausgefällt.

Auch die **agglutinable Substanz der Bakterien** besteht aus einer haptophoren Gruppe, die sich mit der gleichnamigen Gruppe des Agglutinins verbindet, und einer anderen Gruppe, auf welche die Funktionsgruppe des Agglutinins einwirkt.

Die agglutinable Substanz, also der Inhalt der Bakterienzelle, ist keineswegs eine konstante Größe bei den Agglutinationsreaktionen von Bakterien einer und derselben Art. Vielmehr treten die allergrößten Unterschiede unter Bakterienstämmen gleicher Art zutage, auch wenn diese frisch aus dem Tier- und Menschenkörper gezüchtet worden sind. Die Ursachen dieser Erscheinung sind uns noch nicht bekannt. Wir wissen also noch nicht, weshalb es schwer-, leicht- und inagglutinable Typhus-, Paratyphus- usw. Stämme gibt. Das Nährmedium und die äußeren Bedingungen, unter denen die Bakterien gehalten werden, sind, wie *Kirstein* zeigte, jedenfalls von Einfluß auf deren Agglutinabilität. *De Rossi* fand ferner, daß vorherige Erhitzung von gut agglutinablen Bakterienkulturen auf 70—80° C die Agglutinabilität stark vermindert und zerstört, daß aber Erwärmung der meisten Bakterienkulturen auf 60—65° C die Agglutinabilität erhöht. Hält man Mischungen von Bakterien mit dem homologen Immunserum bei Temperaturen von 45—55° C, so verläuft das Phänomen der Agglutination viel rascher als bei 37° C. Werden Bakterien in dem homologen Immunserum längere Zeit gezüchtet, so verlieren sie nach und nach die Agglutinabilität, sie werden „serumfest“. Nach den Untersuchungen von *P. Th. Müller* beruht die Bildung dieser serumfesten Stämme auf dem Schwund von Rezeptoren für die haptophore Gruppe des Agglutinins. Solche künstlich serumfest gemachten Bakterienstämme verlieren nämlich auch die Fähigkeit, Agglutinin zu binden.

Daß tatsächlich eine Bindung des Agglutinins durch die agglutinable Substanz der Bakterien eintritt, läßt sich dadurch beweisen, daß eine Serumverdünnung, die bereits einmal Bakterien zur Agglutination gebracht hat, nach der Trennung von letzteren durch Abzentrifugieren auf neu eingesäte Bakterien nicht mehr agglutinierend wirkt.

Die mit quantitativ abgestuften Mengen des agglutinierenden Serums und gleichbleibender Menge der Bakterien angesetzten Reihen verlaufen in der Regel so, daß die Agglutination um so stärker erfolgt, je mehr Agglutinine vorhanden sind, d. h. also am stärksten bei den großen Serungaben. Es kommt aber gelegentlich zur Beobachtung, daß Reihen in dem Sinne unregelmäßig verlaufen, daß ein Optimum der Wirkung bei bestimmten Konzentrationen des Serums in bezug auf die agglutinable Substanz vorhanden ist.

Wenn ein agglutinierendes Serum mit Säuren behandelt oder auf 65° erhitzt wird, verliert es seine agglutinierende Wirkung; es ist dann die agglutinophore Gruppe des Agglutinins zerstört. Die haptophore Gruppe, die im Gegensatz zu der letzteren stabil ist, bleibt erhalten, und es kommt demnach wohl noch zu einer Bindung der eingeführten Bakterien, nicht aber zu einer sichtbaren Verklumpung. Derartig veränderte Agglutinine nennt man „Agglutinoide“. Sie entstehen meist spontan in lange aufbewahrtem, flüssigem Serum durch das Zugrundegehen der Funktionsgruppe.

Ein seiner agglutinophoren Gruppe beraubtes Serum läßt sich nicht wieder, z. B. durch Zusatz von Komplementen, völlig wirksam machen. Nur gewissen agglutinoidhaltigen Seris scheint durch normales Kaninchenserum ihre frühere Wirksamkeit wiedergegeben werden zu können, vielleicht durch Ablenkung der Agglutinoide, wie *Owerda* annimmt. Durch chemische Eingriffe, wie Digerieren mit Natronlauge oder Schwefelsäure (*Trommsdorf*), und physikalische Einwirkungen, wie Erwärmen auf 80° C (*Hahn*), lassen sich die Agglutinine wieder von den agglutinierten Bakterien trennen, sodaß sie, die eben noch völlig gebunden waren, nunmehr wieder andere Bakterien zu agglutinieren vermögen.

Eine große Rolle beim Agglutinationsprozeß spielt, wie *Bordet* und *Joos* fanden, das Kochsalz. Wenn man aus den Aufschwemmungen das Kochsalz durch Dialysieren vollständig entfernt, bleibt jede Agglutination aus; nach Zusatz von Kochsalz tritt sie sogleich ein. Die zur Agglutination notwendigen Mengen von Kochsalz sind sehr gering und können, wie *Friedberger* zeigte, auch durch andere Salze (z. B. Kaliumbiphosphat) oder durch Kohlehydrate (z. B. Traubenzucker) ersetzt werden. Wichtig für das Wesen der Agglutination ist die Tatsache, daß die Bakterien in salzfreien Medien zwar nicht agglutiniert werden, aber das Agglutinin zu binden vermögen.

Auf Grund aller dieser Tatsachen wird von manchen Forschern (*Landsteiner*, *Porges*, *Neisser*, *Friedemann*, *Kraus* u. a.) die Ansicht vertreten, daß die Agglutination ein Analogon der Ausflockungserscheinung der Kolloide und speziell der Eiweißkörper sei. Die Bindung von Agglutinin und agglutinabler Substanz ist eine Bindung im Sinne von *Ehrlichs* Theorie, aber die eigentliche Agglutination würde hiernach als ein Ausflockungsphänomen im Sinne der Kolloidreaktion (Ausflockung der Eiweißkörper in kolloidalen Lösungen) aufzufassen sein. Auch

Paltauf sieht als charakteristische Eigenschaft der agglutinablen Substanz nur die spezifische Bindung und die antigene Natur an, die Agglutination selbst aber nur als einen sekundären Vorgang, der durch verschiedene Einflüsse gehemmt werden kann. Nach seiner Ansicht hängt die Fällbarkeit einer Bakterienaufschwemmung bei der Agglutination von physikalischen Eigenschaften ab und wird durch Zustandsänderungen des Eiweißkörpers modifiziert. Ein Grund, auch für die agglutinable Substanz einen im Sinne der Seitenkettentheorie komplexen Bau anzunehmen, würde demnach nicht bestehen (s. a. Nachtrag S. 191).

Auftreten der
Agglutinine
im Blut.

Fragen wir uns nun, unter welchen Verhältnissen spezifische Agglutinine im Blutserum des menschlichen oder tierischen Organismus auftreten und was sie zu bedeuten haben!

Auf künstliche Weise können wir im Serum von Tieren dadurch Agglutininbildung hervorrufen, daß wir diese mit Kulturen einer bestimmten Bakterienart vorbehandeln. Nicht nur die lebenden Bakterien lösen die Bildung dieser Antikörper aus, sondern auch die durch Erhitzen oder durch Zusatz von Chloroform oder Formalin abgetöteten Kulturen, ja sogar zertrümmerte oder autolysierte Bakterien erzeugen noch Agglutinine. Auch die Art der Vorbehandlung kann verschieden sein: es entstehen Agglutinine bei subkutaner, intravenöser, intraperitonealer und intrapulmonaler Infektion, ferner bei Verbringung des Materials in die vordere Augenkammer, bei dessen Verreibung auf der rasierten Bauchhaut (kutane Infektion) und bei Verfütterung (Infektion per os). Am sichersten und schnellsten lassen sich größere Agglutininmengen im Blut erzielen durch intravenöse Injektionen steigender Dosen der Bakterienkultur, die in Zwischenräumen von etwa 10—12 Tagen einander folgen. Wenn hochwertig agglutinierende Sera hergestellt werden sollen — und solche gebrauchen wir zu diagnostischen Zwecken, wenn es sich darum handelt, einander nahestehende Bakterienarten sicher und schnell zu differenzieren —, dann müssen die Tiere eine größere Anzahl Injektionen erhalten, und zwar muß die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis ihr Serum einen Agglutinationstiter von etwa 1:5000—1:10000 hat. Unter Agglutinationstiter verstehen wir diejenige geringste Menge des Serums, die, in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung verteilt, eben noch ausreicht, um 2 mg eingebrachter 24stündiger Agarkulturmasse der homologen Bakterienart zur Agglutination zu bringen. Die Wertbestimmung werden wir später bei Besprechung der Methodik der Agglutinationsversuche kennen lernen.

Gewinnung
agglutinie-
render Sera
bei Tieren.

Zur Herstellung agglutinierender Sera wählt man von den kleineren Versuchstieren besonders gern Kaninchen, weil deren Normalserum den meisten Bakterienarten gegenüber keine nennenswerten Agglutinationswirkungen aufweist. Es genügen hier beispielsweise zur Erzielung brauchbarer Cholera- oder Typhussera mit einem Titer von etwa 1:10000 3—4 intravenöse Injektionen von 1, 2, 3 und 5 Ösen abgetöteter Agarkultur in Zwischenräumen von etwa 8 bis 10 Tagen. Sehr empfehlenswert ist auch die von *Fornet* und *Tsuzuki* empfohlene Methode der Schnellimmunisierung. Es werden den Kaninchen intravenös an drei aufeinanderfolgenden Tagen 4 Ösen, 8 Ösen und 12 Ösen abgetöteter Bakterien eingespritzt. Wegen der hierbei

leicht eintretenden Tierverluste müssen stets mehrere Tiere (4—6) benutzt werden. Die bei dieser forcierten Immunisierung überlebenden Tiere geben am 12.—18. Tage nach der letzten Injektion ein sehr wirksames Serum.

Zur Gewinnung größerer Mengen Serum muß man Pferde oder Esel immunisieren. Man kann ihnen, wenn man sich durch eine Probeentnahme überzeugt hat, daß das Serum einen brauchbaren Titer hat, unbedenklich bis zu 3 oder 4 l Blut aus der Halsvene entziehen; die Tiere erholen sich ziemlich schnell und können dann weiter behandelt werden. Diese Tierarten vertragen auch die intravenösen Injektionen besonders gut. Die Immunisierung eines Pferdes zwecks Gewinnung hochwertiger Cholera- oder Typhusserums würde sich etwa folgendermaßen gestalten: Zunächst erhält das Tier 1 Agarkultur abgetötet (d. h. die Kulturmasse eines gut bewachsenen Agarröhrchens, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch vorsichtige Erhitzung abgetötet wird) intravenös, nach 12 Tagen 2 Kulturen, nach abermals 10—12 Tagen 3 Kulturen, wiederum nach 12 Tagen 5 Kulturen und eventuell später noch 8 Kulturen abgetötet intravenös. Schon nach der zweiten Injektion ist meist ein Agglutinationstiter von 1:1000, nach der vierten oder fünften ein solcher von 1:5000—1:10000 erreicht.

Die Steigerung der Agglutininwerte folgt nicht unmittelbar den einzelnen Injektionen, sondern es vergehen in der Regel 6 bis 10 Tage, bis sie vollkommen in Erscheinung tritt. Als frühester Termin für das Auftreten spezifischer Agglutinine werden von *Widal* und *Sicard* u. a. 3 Tage, von anderen Autoren 2 Tage angegeben. Der Anstieg der Agglutininkurve ist je nach der Art der Vorbehandlung, der Empfindlichkeit des Tieres und der Eigenart des injizierten Bakterienstammes mehr oder weniger steil. Bei fortschreitender Immunisierung kann man vielleicht auch einmal, wenn die Blutentnahme zu früh erfolgte, geringere Agglutinationswerte finden, als sie schon nach einer früheren Injektion erzielt waren. Diese Erscheinung hat man sich so zu erklären, daß der immunisierte Organismus zur fertigen Bildung der infolge der Bakterieneinverleibung auftretenden Antikörper eine gewisse Zeit nötig hat oder, um im Bilde der *Ehrlich*schen Theorie zu sprechen: wenn die Seitenketten noch nicht völlig in das zirkulierende Blut abgestoßen sind, können in letzterem bei frühzeitiger Entnahme geringere Mengen von Antikörpern deshalb gefunden werden, weil die frei zirkulierenden Agglutinine noch durch die injizierten Bakterien gebunden sind („negative Phase“, vgl. S. 127).

Außer im Blutserum treten Agglutinine auch in der Lymphe, in den Flüssigkeiten der serösen Körperhöhlen, in der Tränenflüssigkeit, im Speichel, im Fruchtwasser auf. Sie sind hier aber meist in sehr viel geringerer Konzentration vorhanden als im Blutserum. Ob auch im Harn und in der Galle spezifische Immunagglutinine mit einer gewissen Regelmäßigkeit nachweisbar sind, darüber liegen sehr widersprechende Angaben vor. Hier muß jedenfalls berücksichtigt werden, daß die Galle auch in nicht spezifischer Weise Agglutinationswirkungen ausüben kann. In größeren Mengen dagegen trifft man Agglutinine in der Milch bei immunisierten Tieren und ebenso bei Frauen an, die kurz zuvor eine Infektionskrankheit überstanden haben. Ein Übergang von

Agglutininen auf plazentarem Wege auf die Frucht kommt mitunter, aber keineswegs regelmäßig zustande.

*Agglutinine
bei Rekon-
valeszenten
und
Bazillen-
trägern.*

Ebenso wie im Körper künstlich immunisierter Tiere werden auch im Menschen, der bestimmte Infektionskrankheiten überstanden hat, spezifische Agglutinine für die Erreger dieser Krankheit gebildet. Sie treten hier zwar nicht so regelmäßig und nicht in so großen Mengen auf, wie bei dem planmäßig mit intravenösen Injektionen vorbehandelten Tier, lassen sich aber immerhin für die klinische Diagnose der Krankheit vielfach mit Vorteil verwerten. Wir werden bei der Besprechung der einzelnen Infektionskrankheiten ausführlicher auf die diagnostische Bedeutung der in Kranken- bzw. Rekonvaleszenten-Seris enthaltenen Agglutinine eingehen. Hier sei nur allgemein erwähnt, daß negative Befunde niemals als Gegenbeweise gegen eine auf Grund der klinischen Erscheinungen gestellte Krankheitsdiagnose angesehen werden dürfen. Es treten keineswegs bei allen Kranken spezifische Agglutinine in nachweisbaren Mengen auf. Die Frage, ein wie hoher Serumtiter als diagnostisch beweisend angesehen werden kann, ist bei den verschiedenen Infektionen nicht gleichmäßig zu beantworten. Im allgemeinen muß jedenfalls der Gehalt des Serums an Immunagglutininen die Werte wesentlich überschreiten, die auch Normalsera unter Umständen aufweisen. Wird bei mehrfachen Untersuchungen eine Steigerung des Agglutinititers während der Infektion oder in der Rekonvaleszenz festgestellt, so ist sie naturgemäß sehr bedeutungsvoll.

Bei Bazillenträgern ist nach den bisher vorliegenden Erfahrungen die Bildung spezifischer Agglutinine nur in seltenen Fällen beobachtet worden. Wenn die Infektionserreger in einem Organismus ein rein saprophytisches Dasein führen, sodaß sie zu den Körperzellen nicht in innigere Beziehung treten und es nicht zu einer Resorption ihrer Leibessubstanzen kommt, dann tritt auch keine Reaktion des Organismus und folglich auch keine Antikörper-(Agglutinin-)bildung ein. Man kann wohl annehmen, daß in allen den Fällen, wo das Serum von Bazillenträgern Agglutinine in größeren Mengen enthält, die Infektionserreger in die Gewebe oder in das Blut eingedrungen sind und dort antigen gewirkt haben, daß also in Wirklichkeit eine leichte, durch die klinische Untersuchung vielleicht nicht nachweisbare Erkrankung vorgelegen hat.

*Erklärung
des Agglu-
tinations-
vorganges.*

Zur Erklärung des Agglutinationsvorganges sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. *Gruber* nahm an, daß beim Einbringen von Bakterien in ein ihnen homologes Immunserum durch die spezifischen Antikörper eine Aufquellung der Bakterienhüllen bewirkt würde und daß infolge der gleichzeitig entstehenden Klebrigkeit die einzelnen Bakterien miteinander verkleben und zu Boden sinken müßten. *Bordet* zog physikalische Vorgänge zur Erklärung des Phänomens heran. Er stützte sich dabei auf die Erfahrung, daß eine Agglutination nicht nur bei lebenden Bakterien, sondern auch bei toten Bakterienleibern und bei zelligen Gebilden des Organismus, Blutkörperchen usw. beobachtet werden kann. Nach seiner Ansicht sind Veränderungen der molekularen Attraktion zwischen Bakterien und der umgebenden Flüssigkeit das ausschlaggebende Moment, ähnlich etwa wie schon durch geringfügige Einflüsse in einer Lösung Niederschläge von chemischen Stoffen hervorgerufen werden können, die vorher in dieser gelöst enthalten sind.

Kraus nimmt an, daß durch die von ihm näher studierten „Präzipitine“ die Bakterien mechanisch niedergerissen würden, und daß hierdurch der Vorgang der Agglutination zu erklären sei. *Paltauf* tritt dieser Theorie mit der ergänzenden Annahme bei, daß die Bakterien sich sekundär aktiv an dem Agglutinationsvorgang beteiligen. Die Niederschläge sollen hiernach die Zentren der Gerinnsel bilden, durch welche die Bakterien umschlossen und aneinander gekettet werden.

Alle diese Hypothesen und verschiedene andere, die sich mehr oder weniger an sie anlehnen, sind nicht imstande, das Wesen des Agglutinationsvorganges so zu erklären, daß man sie zur Grundlage einer sicheren und alles erschöpfenden Theorie über das Zustandekommen des Agglutinationsprozesses machen könnte. *Grubers* Anschauungen können deswegen nicht maßgebend sein, weil selbst bei genauester Untersuchung, wie bereits erwähnt, keinerlei Veränderungen in der Form und der Färbbarkeit agglutiniierter Bakterien gefunden wurden; die *Kraussche* Hypothese muß ebenfalls fallen gelassen werden, denn wir wissen heute, daß die Agglutinine und Präzipitine keineswegs identische Stoffe sind. Agglutinierende Sera lassen sich durch Erwärmen auf 50° C ihrer präzipitierenden Eigenschaften völlig berauben, ohne daß die Agglutinationskraft wesentlich abgeschwächt wird. Das eine scheint aber festzustehen, daß der Agglutinationsprozeß in den chemisch-physikalischen Vorgängen der Niederschlagsbildung in chemischen Lösungen bei Zusatz von Chemikalien viele Analogien besitzt und mit der Präzipitation in engem Zusammenhange steht. Dafür spricht auch der Umstand, daß nicht nur Präzipitine und Agglutinine, sondern auch präzipitable und agglutinable Substanz in ihrem Bau fast völlig übereinstimmen. *Paltauf* führt die präzipitinogenen und agglutinogenen Eigenschaften des Bakterienkörpers auf zwei verschiedene Zustandsänderungen des gleichen Eiweißkörpers zurück. „Als Derivate desselben nativen Eiweißes lösen sie biologisch Reaktionsprodukte aus, die auf den jeweiligen Zustand des Bakterieneiweißes oder seiner reagierenden Derivate gleichsinnig und spezifisch einwirken.“

Die Frage, ob die Agglutinine als spezifische Körper anzusehen sind, ist zu bejahen. Zwar kommen auch fast jedem normalen Serum in stärkeren Konzentrationen gewisse agglutinierende Wirkungen zu, und auch bei spezifischen Seris wird, wie wir noch sehen werden, mitunter neben der Agglutination der homologen Bakterien eine Mitbeeinflussung nahe verwandter Arten beobachtet, aber alle diese Tatsachen können der spezifischen Bedeutung der Agglutinine keinen Abbruch tun. Man muß immer im Auge behalten, daß hier die quantitativen Verhältnisse ausschlaggebend sind. Wenn Typhusbazillen von einem normalen Pferdeserum bis zur Verdünnung 1 : 20 oder 1 : 50 agglutiniert werden, kann dieser Umstand nicht die Brauchbarkeit der Reaktion schmälern, wenn ein spezifisches Typhusserum noch in 10 000facher Verdünnung auf die gleiche Bakterienart wirksam ist, und ebenso wird die Spezifität praktisch dadurch nicht in Frage gestellt, daß ein solches Typhusserum diesen oder jenen typhusähnlichen Bazillus bis zu einer Verdünnung von 1 : 100 oder 1 : 200 agglutiniert. In erster Linie sind immer die Unterschiede in der zur Reaktion nötigen Menge des Serums zu berücksichtigen, d. h. man muß die Sera in ihrer Wirkung den einzelnen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bakterienarten

Spezifität
der
Agglutinine.

gegenüber genau austitrieren. Die Titerhöhe eines Serums, die als Vorbedingung für dessen Verwendung als Differenzierungsmittel der Bakterien verlangt werden muß, ist bei den einzelnen Infektionserregern verschieden. Bei Typhus- und Cholera-Immunseris werden heute fast überall Titerwerte von 1:10 000 und darüber als notwendig angesehen, bei Pestseris z. B. genügt schon ein Agglutinationstiter von 1:1000.

Das Vorkommen von Agglutininen im normalen Serum kann man sich nach *Ehrlichs* Seitenkettentheorie so erklären, daß das betreffende Tier in irgend einem Zellkomplex Gruppen (Rezeptoren) besitzt, die zu den agglutinierten Bakterien eine zufällige Verwandtschaft haben, und daß schon in das normale Blut ein gewisser Überschuß der Seitenketten abgestoßen wird. Es ist also gewissermaßen eine Vielheit derartiger „Normalagglutinine“ vorgebildet. Nach den Untersuchungen von *Pfeiffer*, *Kolle*, *Gotschlich*, *Hetsch*, *Otto*, *Bürgi* u. a. weisen die normalen Sera der verschiedenen Tierarten erhebliche Unterschiede im Gehalte an Agglutininen auf. *Bürgi* hat zahlreiche Bakterienarten mit den verschiedensten Normal-Tierseris geprüft und konnte hierbei beobachten, daß ein Serum, das für eine Bakterienart viele Agglutinine besitzt, diese auch für andere in gleichem Maße aufweist. Wenn nun ein Tier mit einer bestimmten Bakterienart planmäßig längere Zeit vorbehandelt wird, werden nur diejenigen Rezeptoren zu besonderer Tätigkeit angeregt, die für jene Bakterien passende Gruppen aufweisen, und es kommt infolgedessen zur Bildung großer Mengen der homologen Antikörper, die nunmehr „Immunagglutinine“ genannt werden. Das Immunagglutinin besteht also aus einem „Hauptagglutinin“, das den spezifischen Rezeptoren des zur Vorbehandlung benutzten Bakteriums entspricht, und zahlreichen „Partialagglutininen“ (*Wassermann*), die den verschiedenen, nur in geringer Menge vorhandenen gemeinsamen Rezeptoren für andere Bakterienarten entsprechen. Die Normalagglutinine unterliegen ebenso wie die Immunagglutinine spezifischen Bindungsgesetzen. Wenn man in ein Normalserum, das in stärkerer Konzentration gleichzeitig Cholera- und Typhusbazillen agglutiniert, größere Mengen von Typhusbazillen einsät, wird es, nachdem der agglutinierte Bodensatz abzentrifugiert ist, nicht mehr auf Typhusbazillen, wohl aber auf Cholera-vibrionen agglutinierend wirken. Die Typhusbazillen haben somit ihr Agglutinin der Serumverdünnung entzogen.

Es sind allerdings von einigen Autoren, die vergleichsweise die Eigenschaften der Normal- und der Immunagglutinine näher studierten, gewisse Unterschiede festgestellt worden. So zeigten *Rodet* und *Negré*, daß die Typhusagglutinine des normalen Kaninchenserums schon durch Erhitzung auf 55–58° C zerstört werden, während die Immunagglutinine bei dieser Temperatur nicht geschädigt werden. *Eisenberg* und *Volk* fanden eine geringere Bindungsfähigkeit der Normalagglutinine. Diese Unterschiede sind jedoch keineswegs regelmäßig vorhanden, in gewissen Grenzen scheint auch das Verhalten der verschiedenen Immunagglutinine zu schwanken. Zur Annahme einer prinzipiellen Verschiedenheit der Normal- und Immunagglutinine zwingen die bisher hierfür beigebrachten Beweismomente, jedenfalls noch nicht.

Gruppen-
agglutination
und Par-
agglu-
tination.

Nun kommt es vor, daß Immunsera nicht nur diejenigen Mikroorganismen agglutinieren, mit denen das betreffende Tier vorbehandelt wurde, sondern bis zu einem gewissen Grade auch andere Bakterienarten, die jenem im System nahestehen. Diese Erscheinung, die besonders häufig bei der Typhus-Coli-Gruppe beobachtet wird, hat man als

Familien- oder **Gruppenagglutination** bezeichnet. Sie wird dadurch erklärt, daß manche nahe verwandte Bakterienarten einige analog gebaute Gruppen besitzen, auf welche die Agglutinine der einzelnen Art stellenweise passen. Es sind also hier außer dem Hauptagglutinin auch gewisse Neben- oder Partialagglutinine durch den Immunisierungsvorgang gesteigert worden.

Von mehreren Autoren [ist von der Gruppenagglutination eine Erscheinung abgegrenzt, die zuerst von *Kuhn* und *Woithe* bei gewissen, aus dem Stuhle Ruhrkranker gezüchteten Bakterienarten beobachtet wurde. Diese Autoren fanden eine hohe Agglutination einiger bei Ruhrkranken vorkommender Coliarten durch Dysenterieimmunserum und bezeichneten dieses Phänomen, da es bei Fortzüchtung der Kulturen auf künstlichen Nährböden zuweilen verschwindet, also nicht vererbbar und ein inkonstantes Merkmal ist, zum Unterschied von der vererbbaaren und konstanten Mitagglutination — z. B. von Typhusbakterien durch hochwertiges Paratyphusserum und vice versa — als Paragglutination. Nach *Ph. Kuhn* ist Mitagglutination eine auf zufälliger Einpassung der vorhandenen Bakterienrezeptoren auf die Antikörper heterologer Immunsera beruhende Erscheinung, daher konstant, während im Gegensatz dazu die Paragglutination auf einer Anpassung des Rezeptorenapparates gewisser Bakterien an diejenigen heterologer Bakterien beruht. Die Paragglutination ist also zurückzuführen auf die Entstehung von agglutinablen Rassen oder Varietäten bzw. Spielarten auf dem Wege der Anpassung. Paragglutinable Bakterienarten lassen sich auch durch Kultur gewisser Bakterien (z. B. Coliarten) mit den Bakterien, für deren Antikörper sie agglutinabel werden, erzeugen.

Für die Erklärung des Paragglutinationsphänomens sind verschiedene Hypothesen aufgestellt, die sich aber noch im Stadium der Kontroversen befinden. Es würde zu weit führen, auf die Theorien der praktisch wichtigen Frage der Paragglutination näher einzugehen, ehe eine völlige Klärung namentlich darüber erfolgt ist, ob die Paragglutination immer vergänglich ist, ob sie ferner auf einer Resorption und Adsorption präzipitabler oder agglutinabler Substanzen bzw. Stoffwechselprodukte von anderen Bakterien oder auf einer durch Mutation bzw. Anpassung entstandenen Veränderung des Rezeptorenapparates bei den paragglutinablen Stämmen beruht.

Die Spezifitätslehre kann durch diese Beobachtungen ebensowenig wie durch die Erscheinungen der Gruppenagglutination erschüttert werden, zumal es sich bisher um sehr wenige Ausnahmen bei der Paragglutination handelt und die Möglichkeit besteht, daß die Aufnahme der agglutinablen Teile der Hauptbakterien durch die paragglutinalen Bakterien erfolgt. Sobald diese bei Umzüchtungen wieder ausgeschieden sind, hört die Paragglutination wieder auf.

Bei dem Arbeiten mit tierischen Immunseris werden sich, wie bereits erwähnt, störende Einflüsse durch Gruppenreaktionen wohl stets vermeiden lassen, wenn man nur hochwertige, durch Immunisierung mit einem Stamm hergestellte Sera benutzt und deren Wirksamkeit den differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bakterien gegenüber unter Befolgung der nötigen Kautelen (Kontrollproben) genau quantitativ bis zur Titergrenze prüft. Bei der Prüfung menschlicher Sera auf ihre Agglutinationswirkungen muß man allerdings immer mit derartigen Störungen rechnen. Es kann da die Frage, ob eine Mischinfektion — beispielsweise durch Typhus- und Paratyphusbazillen — vorliegt, mitunter schwierig werden. Wenn bei genauer Austitrierung zwischen den einzelnen Grenzwerten ein erheblicher Unterschied erkennbar ist, sodaß diese um ein Zwanzig- oder Mehrfaches auseinanderliegen, dann muß man annehmen, daß das schwächer beeinflusste Bakterium nur mitagglutiniert wurde; wenn dagegen die Agglutinationsmaxima nicht sehr weit voneinander entfernt sind, kann Mischinfektion vorliegen. In diesem Falle läßt sich die Frage unter Umständen durch den sogenannten **Castellanischen Versuch** noch weiter klären. Sät man in eine für zwei verschiedene Bakterienarten wirksame Serum-

verdünnung so lange die stärker beeinflussten Bakterien ein, bis die Agglutinine für diese letzteren völlig gebunden sind, und prüft nun dieselbe Flüssigkeit nach völliger Klärung durch Abzentrifugieren auf ihre Wirkung gegenüber den anfangs schwächer agglutinierten Mikroorganismen, dann können zwei Möglichkeiten vorliegen: entweder werden letztere bis zur gleichen Höhe beeinflusst wie vor der Aussättigung, oder aber die Agglutinationsfähigkeit ist auch für diese Art erloschen. In ersterem Falle handelt es sich um Mischinfektion, in letzterem Falle um Mitagglutination. Diese Versuchsanordnung gibt allerdings nicht in allen Fällen eine sichere Entscheidung, weil die Titerwerte für die einzelnen Bakterien vielfach nicht hoch genug sind.

*Bedeutung
der Agglu-
tinine für die
Immunität.*

Welche **Bedeutung** kommt nun den Agglutininen für das **Wesen der Immunität** zu? *Gruber* hatte behauptet, daß die Agglutinine die wichtigsten spezifischen Stoffe des Immunserums seien. Durch sie würde den im normalen Serum vorhandenen Alexinen die Möglichkeit gegeben, die aufgequollenen Bakterien anzugreifen und aufzulösen. Diese Annahme besteht nicht zu Recht. Durch die weiteren Arbeiten auf dem Gebiete der Immunitätsforschung ist vielmehr festgestellt worden, daß den Agglutininen eine so große Bedeutung für die spezifische Immunität nicht zukommt.

Man kann nach den heutigen Erfahrungen die Agglutinine nicht als so wichtige Faktoren für das Zustandekommen der aktiven und passiven Immunität betrachten wie die Bakteriolyse, die, wie das Experiment lehrt, die Infektionsstoffe direkt vernichten. Zwar sind sie bei einigen Infektionskrankheiten als Indikatoren dafür anzusehen, daß sich in dem Organismus immunisatorische Vorgänge abspielen, man darf aber niemals aus ihrer Menge auf die Höhe der Immunität Schlüsse ziehen. Das Auftreten der Agglutinine ist als eine häufig beobachtete Begleiterscheinung der Immunität, meistens aber lediglich als der Ausdruck einer abgelaufenen oder noch bestehenden Infektion aufzufassen.

Von den Bakteriolyse und Präzipitinen *R. Pfeiffers* sind die Agglutinine auf Grund der Feststellungen von *Bordet*, *Pfeiffer* und *Kolle*, *Stern* und *Korte* u. a. scharf zu trennen, ebenso nach den Arbeiten von *Wright*, *Neufeld* u. a. von den Opsoninen und bakteriotropen Substanzen. Immunsera, deren Agglutinine durch Erhitzen zerstört sind, lassen sich nicht wie inaktivierte bakterizide Sera durch Zugabe frischen Komplements wieder reaktivieren. Zudem geht in Immunseris die Agglutinationswirkung der bakteriolysischen Kraft keineswegs parallel. Serumverdünnungen, die nicht agglutinierend wirken, können im Tierversuch noch typische bakterizide Wirkungen hervorrufen, andererseits tritt aber durch hochwertig agglutinierende Sera mitunter nur geringe Bakteriolyse im *Pfeifferschen* Versuch zutage. Auch im Serum von Patienten und Rekonvaleszenten lassen sich diese auffallenden Unterschiede häufig beobachten.

Inwieweit die Agglutinine zu den in der nächsten Vorlesung zu besprechenden „Präzipitinen“ in Beziehung stehen, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Es muß zugegeben werden, daß weitgehende Analogien zwischen diesen beiden Arten von Antikörpern vorhanden sind, und man hat daher angenommen, daß bei beiden

die gleichen Stoffe in Aktion treten, bei der Agglutination den erhaltenen Bakterienzellen, bei der Präzipitation den gelösten Stoffen gegenüber. Dennoch bestehen, wie weiter unten geschildert wird, auch mannigfache Unterschiede, die jedenfalls eine gesonderte Besprechung der Präzipitine rechtfertigen.

Über die **Bildungsstätten** der Agglutinine ist sicheres noch nicht ermittelt worden. Wahrscheinlich entstehen sie ebenso wie die bakteriolytischen Antikörper in den blutbildenden Organen (Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen).

*Bildungs-
stätten.*

Ebenso wie im Tierkörper durch Einverleibung von Bakterien spezifische Bakterienagglutinine entstehen, werden nach Vorbehandlung mit einer heterologen Blutart Stoffe gebildet, welche die Erythrozyten derjenigen Tierart spezifisch zusammenballen, von der das zur Immunisierung verwendete Blut stammte. Diese **Hämagglutinine** entstehen und wirken — mutatis mutandis — nach den gleichen Gesetzen, die für die Bakterienagglutinine und für die an anderer Stelle besprochenen Hämolytine gelten.

*Häm-
agglutinine.*

Bei Vorbehandlung von Tieren mit agglutininhaltigen Flüssigkeiten können im Blutserum wiederum gegen die Agglutinine Antikörper entstehen. Diese „**Antiagglutinine**“ vermögen beim Zusammentreffen mit Agglutinin und zugehöriger agglutinabler Substanz jegliche Agglutinationswirkung aufzuheben. Nach den *Ehrlich'schen* Vorstellungen wird das Antiagglutinin von der haptophoren Gruppe des Agglutinins gebunden und diese letztere dadurch verhindert, an die Zelle (agglutinable Substanz) heranzutreten (s. Taf. 4, Fig. d). Die Erzeugung von Antiagglutininen ist bisher allerdings nur gegen Hämagglutinine gelungen, nicht aber gegen Bakterienagglutinine.

*Anti-
agglutinine.*

Vielfach ist die Behauptung aufgestellt worden, daß auch bestimmte chemische Substanzen spezifische Agglutinationswirkungen entfalten könnten. So wurde z. B. von dem Chrysoidin behauptet, daß es nur echte Choleravibrionen agglutiniere. Andere Körper, die ausgesprochene Agglutinationswirkungen entfalten sollten, waren z. B. Formalin, Sublimat, Sauerstoffwasser, Karbolsäure, Chloroform, Salizylsäure, Safranin usw. Spezifisch in dem strengen Sinne, wie wir ihn oben präzisiert haben, sind die Wirkungen aller der genannten Chemikalien nicht. Wir haben es hier anscheinend nur mit Ausflockungserscheinungen zu tun, wie sie durch bestimmte chemische Wirkungen auch sonst bei fein suspendierten Teilchen von Eiweißnatur hervorgerufen werden.

*Agglutina-
tion durch
chemische
Substanzen.*

Nachtrag. Diese Anschauungen über die Änderung der Fällbarkeit der Bakterieneiweißkörper durch physikalisch-chemische Einflüsse sind von *L. Michaelis* bei seinen Untersuchungen über die Säureagglutination der Bakterien zugrunde gelegt, indem er die bei Eiweißkörpern nachgewiesene Fällung am iso-elektrischen Punkt, d. h. bei aufgehobenem elektrischen Potentialgefälle zwischen Eiweißkörper und Wasser auf die Bakterienemulsionen übertrug. Eiweißlösungen verhalten sich wie Suspensionskolloide, bei denen durch gleichsinnige elektrische Ladung ein Abstoßen der Teilchen und damit eine homogene Suspension entsteht. Sobald aber die Aufhebung der elektrischen Ladung, z. B. durch Zufügen von Wasserstoffjonen zu den im Wasser befindlichen Suspensionskolloiden, eintritt, erfolgt eine sichtbare Ausflockung der Kolloide aus der homogenen Suspension. *Neisser* und *Friedemann* hatten nachgewiesen, daß sich Bakterienaufschwemmungen wie elektro-negativ geladene Suspensionskolloide verhalten. Nachdem *Michaelis* die verschiedenen großen elektrischen Ladung von differenten Eiweißkörpern mittelst Säurezusatz nachgewiesen hatte, benutzte er auch Säurelösungen zur differenzierenden Ausflockung der Bak-

terien in der Annahme, daß die chemisch verschieden zusammengesetzten Bakterien ebenso wie verschiedenartiges Eiweiß nicht bei derselben Wasserstoff-Ionenkonzentration zur Ausflockung gebracht werden. Es muß bei derartigen Versuchen der Differenzierung der Bakterien mittelst der Säureagglutination aber noch eine Fehlerquelle, die in der unspezifischen Absorption der zugesetzten Säuren durch die Bakterien besteht, ausgeschaltet werden. Das geschieht durch Einschalten von Regulatormischungen von organischen Säuren und Alkali. Bei der erfolgenden Salz- und Dissoziation kann der Gehalt an freien Wasserstoffionen, der allein maßgebend für die Ausflockung ist, abgestuft werden, wenn z. B. konstante Alkali- und fallende Säuremengen zugesetzt werden.

Ein Beispiel liefert z. B. die folgende Tabelle:

Normal-Na OH		Normal-Essigsäure	Aq. dest.	Säureagglutination	
				Bac. A	Bac. B
1.	1 Teil	1.5 Teile	17.5 Teile	0	0
2.	1 "	2 "	17 "	0	0
3.	1 "	3 "	16 "	0	0
4.	1 "	5 "	14 "	+	0
5.	1 "	9 "	10 "	++	0
6.	1 "	17 "	2 "	+++	0

Die praktischen Ergebnisse der Differenzierung von Bakterienarten mittelst der Säureagglutination haben allerdings nicht den theoretischen Erwartungen entsprochen, vor allem wohl, weil die Bakterien sich den Suspensionskolloiden infolge ihres komplizierten Baues und wegen ihres unter verschiedenen Bedingungen nicht gleichen Verhaltens nicht ohne weiteres gleich verhalten (*Jaffé, W. Georgi*). Aber für das Eindringen in das Wesen der eigentlichen Agglutinationsprozesse, der sichtbaren Ausflockung der Bakterien aus homogenen Suspensionen, sind sie doch nicht ohne Bedeutung.

Literatur.

- Paltauf*, Die Agglutination. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, herausgegeben von *Kolle* und *v. Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 2, 1912.
- Gruber* und *Durham*, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Cholera vibrio und des Typhusbazillus. Münchener med. Wochenschr., 1896, Nr. 11–12.
- Pfeiffer* und *Kolle*, Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen mittelst Serums usw. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 12. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.
- Widal*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoid. Soc. méd. des hôp., 1896.
- Grünbaum*, Über den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münchener med. Wochenschr., 1897.
- Köhler*, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, 1901.
- Kolle*, Über den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11, 1903.
- Trumpp*, Die Beziehungen der Agglutination zur Immunität. Arch. f. Hygiene, Bd. 33, 1898.
- Dieudonné*, Experimentelle und kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinierenden Stoffe der Immunsere. Habilitationsschrift. Würzburg 1898.
- Wassermann*, Über Agglutination und Präzipitation. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 42.
- Sobernheim*, Agglutinine. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*. Leipzig, S. Hirzel, 1909.
- Volk*, Technik und Methodik der Agglutination. Serodiagnostik der Bakterien mittelst Agglutination. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*, Bd. 2. Jena, G. Fischer, 1909.
- Kreissl*, Technik und Methodik der klinischen Serodiagnostik mittelst Agglutination. Ebenda.
- L. Michaelis*, Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 12.
- M. Neisser* und *Friedemann*, Münchener med. Wochenschr., Nr. 11, 1904.
- Georgi*, Arbeiten aus dem Institut f. exp. Therapie zu Frankfurt a. M., Heft 7, 1919.
- Jaffé*, Säureagglutination und Normalagglutination der Typhus-Coli-Gruppe. Archiv für Hygiene, Bd. 76.

11. VORLESUNG.

Präzipitine.

Neben den Antitoxinen, Bakteriolyseinen und Agglutininen kann noch eine vierte Art spezifischer Stoffe durch Immunisierung von Tieren erzeugt werden: die von *R. Kraus* zuerst im Jahre 1897 nachgewiesenen Präzipitine. Wenn man ein spezifisches Immunserum in ein keimfreies Kulturfiltrat der homologen Bakterien bringt, entstehen in diesem Niederschläge. In Filtraten von Kulturen anderer, heterologer Mikroorganismen läßt sich das gleiche nicht erreichen, auch normales Serum ist wirkungslos: wir haben es also auch hier mit einer spezifischen Reaktion zu tun. Die Stoffe, die den Niederschlag in den Filtraten hervorrufen, hat man **Präzipitine** genannt. Wie sich durch weitere Untersuchungen herausstellte, läßt sich eine spezifische Präzipitation nicht nur durch Sera erzeugen, welche durch Vorbehandlung mit Bakterien, also mit zelligem Material, gewonnen wurden. Die Reaktion hat vielmehr eine allgemeinere Bedeutung insofern, als auch Sera, die an Tieren durch Injektion gelöster Eiweißsubstanzen hergestellt werden, beim Vermischen mit Lösungen der gleichen Eiweißart Ausfällung ergeben. Als Entdecker dieser im Gegensatz zu den „Bakterienpräzipitinen“ „Eiweißpräzipitine“ genannten Antikörper sind *Bordet* und *Tsistowitsch* zu nennen.

Geschichtliches und Definition.

Die Präzipitine entstehen im Körper des Immuntieres dadurch, daß dieser auf die Überschwemmung mit den heterologen Bestandteilen mit der Bildung von Antikörpern antwortet. Sie sind also ebenso wie die Agglutinine, Bakteriolyseine und Antitoxine Produkte einer spezifischen Abwehrreaktion des Organismus.

Entstehung und Wirkungsweise.

Ähnlich wie die Agglutinationsreaktion kommt auch die Präzipitation durch Zusammenwirken zweier Substanzen zustande, durch Verbindung des Präzipitins, welches im spezifischen Serum enthalten ist, mit der präzipitablen Substanz, die in dem Bakterienkulturfiltrat oder in der Eiweißlösung vorhanden ist. Alle präzipitablen Körper — es sind fast ausschließlich Eiweißkörper oder diesen nahestehende Substanzen — sind auch präzipitinogen, d. h. sie besitzen die Fähigkeit, die Antikörperbildung auszulösen. Die präzipitable Substanz besteht nach den Untersuchungen von *Kraus* und *Eisenberg* aus einer haptophoren Gruppe, die gegen hohe Temperaturen resistent ist, und aus einem thermolabilen Anteil, der sich mit dem Präzipitin verbindet und mit ihm in das Präzipitat übergeht.

Die Präzipitine sind, obgleich sie sonst eine große Labilität aufweisen, gegen Erhitzung ziemlich widerstandsfähig. Temperaturen von 60—70° zerstören ihre Wirkung zwar, doch wird dabei nur die präzipitierende Fähigkeit, nicht aber die Bindungsfähigkeit beeinträchtigt. Ähnlich wie das Agglutinin besteht nämlich auch das Präzipitin aus einer thermolabilen Funktionsgruppe und einer stabileren haptophoren Gruppe. Durch Zerstörung der Funktionsgruppe entsteht aus dem Präzipitin ein „Präzipitinoid“, das zu der präzipitablen Substanz eine besondere Affinität hat und durch die Auslösung von Hemmungsercheinungen zu unregelmäßigen Ergebnissen der Versuchsreihen führt. Gegen die Einwirkung chemischer Mittel und gegen Fäulnis sind die spezifischen Präzipitine sehr empfindlich. Wenn die Sera nicht vollkommen steril, vor Licht und Wärme geschützt, aufbewahrt werden, verlieren sie sehr schnell an Wertigkeit.

Über die chemische Natur der Präzipitine wissen wir nicht mehr, als über die der anderen spezifischen Antikörper. Sie gehören vielleicht zu den Globulinen, und zwar zu demjenigen Teil der Gesamtglobuline des Serums, die in destilliertem Wasser gelöst werden („Pseudoglobuline“), oder stehen diesen Körpern sehr nahe. Die Präzipitine der Immunsera haften im besonderen, wie *Pick*, *Landsteiner* und *Jacoby* zeigten, dem Euglobulin an und werden durch Pepsin, Salpetersäure und Trypsin zerstört. Die durch die Präzipitine entstehenden Niederschläge, Präzipitate, lösen sich in verdünnten Säuren und Alkalien; sie bestehen größtenteils aus Globulinen, so daß man annehmen muß, daß die Serumbestandteile den größeren Anteil zum Niederschlag liefern.

Ob es sich bei der Präzipitatbildung allein um eine rein chemische Bindung oder um eine Kombination einer kolloidalen Reaktion mit einem chemischen Prozeß handelt, ist noch strittig. Sehr wichtig ist die Beobachtung, daß die Präzipitate die verschiedensten Körper an sich reißen und untrennbar mit sich vereinigen. Durch ein Serum, das Pferde-Eiweiß präzipitiert, werden z. B. etwaige im Pferdeserum enthaltene Immunstoffe, wie z. B. Diphtherie- und Tetanus-Antitoxin, gleichfalls mit ausgefällt.

Spezifische Bakterienpräzipitine treten auch im Blutserum von Menschen und Tieren auf, die bestimmte Infektionen überstanden haben. Wir werden z. B. bei der Serodiagnostik des Milzbrandes und des Rotzes darauf einzugehen haben. Immerhin aber ist die Präzipitationsreaktion für die Erkennung von Infektionskrankheiten von viel geringerer Bedeutung, als die in den vorigen Kapiteln behandelten Immunitätsreaktionen und soll deshalb hier nicht näher erörtert werden.

Praktische
Bedeutung
der Eiweiß-
präzipitine.

Dagegen kommt den **Eiweißpräzipitinen** in praktischer Hinsicht eine große Bedeutung zu. *Tsistowitsch* hat im Jahre 1899 gefunden, daß das Serum von Kaninchen, die er mit Pferde- oder Aalblut vorbehandelt hatte, in Lösungen der entsprechenden Blutarteu Niederschläge hervorrief, dagegen nicht in anderen Blutarten. *Bordet* fand ein analoges Verhalten bei Kaninchen, die er mit Hühnerserum immunisiert hatte. Auf diesen Erfahrungen sind zahlreiche Untersuchungen von *Wassermann*, *Schütze*, *Uhlenhuth* u. a. aufgebaut, welche die Spezialität der Eiweißpräzipitation und damit die Möglichkeit einer weitgehenden **Eiweißdifferenzierung mittelst der Präzipitine** erwiesen haben. Auf alle Einzelheiten der hierbei gewonnenen wissenschaftlich interessanten

Ergebnisse einzugehen, müssen wir uns versagen; nur die für die Praxis wichtigen Anwendungsgebiete der Präzipitinreaktion sollen näher erörtert werden.

In erster Linie kommt hier die namentlich für forensische Zwecke wichtige Unterscheidung des vom Menschen stammenden Eiweißes von dem der Tiere in Betracht. *Wassermann* und *Uhlenhuth* haben in Verfolgung der Arbeiten von *Tsistowitsch* und *Bordet* die Präzipitinreaktion zu einer exakten, für den Gerichtsarzt praktisch verwertbaren Methode ausgearbeitet. Wenn es sich beispielsweise um Blutflecke handelt, die an Wäsche oder an Kleidungsstücken selbst vor vielen Jahren angetrocknet sind, so gelingt es durch Anwendung eines an Kaninchen gewonnenen, Menschenblut präzipitierenden Serums, mit Sicherheit nachzuweisen, ob dieses Blut von einem Menschen herrührt oder nicht. Wird der Blutfleck in 0·85proz. Kochsalzlösung aufgelöst und der klar filtrierte Lösung präzipitierendes Serum in wirksamen Mengen zugefügt, so tritt, falls es sich um Menschenblut handelt, Präzipitation ein; wenn eine solche dagegen ausbleibt, während der Kontrollversuch mit einer als solcher bekannten Menschenblutlösung positiv ausfällt, dann ist erwiesen, daß der Fleck von Tierblut herrührt. Die Art des letzteren läßt sich eventuell noch genauer bestimmen, wenn man die verdächtige Blutprobe auch noch mit Seris prüfen kann, die Pferde-, Rinder-, Hühnerblut usw. spezifisch präzipitieren. Man muß bei diesen Untersuchungen immer im Auge behalten, daß die Präzipitine nur Eiweiß-Differenzierungsmittel sind. Spermaflecken des Menschen würden z. B. die gleiche Reaktion geben wie Blutflecke. Ob das Untersuchungsmaterial wirklich Blut enthielt, ist außerdem durch andere Prüfungsmethoden (Guajakprobe, Darstellung von Häminkristallen, spektroskopische Untersuchung) festzustellen.

Die Untersuchungstechnik muß eine sehr subtile sein und durch eine große Anzahl von Kontrollproben in ihrer Beweiskraft gestützt werden. Als Lösungsmittel für die zu prüfenden Materialien darf nur physiologische Kochsalzlösung verwendet werden, nicht etwa Wasser, wie dies hier und dort angegeben wird. Alle Auszüge, mit denen die Reaktion angestellt werden soll, müssen durchaus klar sein. Sobald auch nur geringe Trübungen bestehen, sind sie zuvor durch gehärtete Papierfilter, Glasstaub, Asbest, Kieselgur oder nötigenfalls durch Berkefeldkerzen klar zu filtrieren. Je nach der Art des Materials, an dem die verdächtigen Blutflecke angetrocknet sind, und der Größe der letzteren muß die Auslaugung kürzere oder längere Zeit vorgenommen werden. Kräftiges Schütteln ist dabei möglichst zu vermeiden, damit nicht unerwünschte Trübungen entstehen. Nimmt die Auslaugung längere Zeit in Anspruch und ist dabei ein Bakterienwachstum zu befürchten, so empfiehlt es sich, der Flüssigkeit etwas Chloroform zuzusetzen und die Auslaugung im Eisschrank vorzunehmen (*Uhlenhuth* und *Steffenhagen*). Ob genügende Mengen von Eiweiß in Lösung gegangen sind, erkennt man an der Schaumbildung beim Schütteln und an der Salpetersäureprobe. Auf die Einzelheiten der Technik und die Zahl und Art der Kontrollproben wird später (Vorlesung 13) näher eingegangen werden.

Von großer Wichtigkeit für den Ausfall der Versuche ist die Frage der Resistenz der präzipitablen Substanz. Wie alt können die

*Unterscheidung
von mensch-
lichem und
tierischem
Eiweiß.*

Blutspuren sein, die die Reaktion noch mit Sicherheit geben? Wie wird durch Erhitzung, durch Fäulnis, durch Chemikalien usw. die zu prüfende Eiweißsubstanz verändert? Erst im Verlauf langer Jahre wird die präzipitable Substanz allmählich, wenn keine besonderen Schädigungen auf sie einwirken, so verändert, daß eine Präzipitinreaktion durch homologe Antisera nicht mehr zustande kommt. *Uhlenhuth* konnte noch mit 60 Jahre alten Blutflecken einwandfreie positive Resultate erzielen, nicht aber mehr bei 300jährigem Mumienmaterial. Hitze wirkt in flüssigem Blut schon bei Temperaturen von 60—80° C zerstörend auf die präzipitable Substanz ein, während angetrocknetes Blut selbst durch Temperaturen von 100—150° in dieser Beziehung nicht beeinträchtigt wird (*Löffler*, *Schmidt* u. a.). Fäulnis wirkt sehr verschieden auf die präzipitable Substanz des Blutes; es ist aber wiederholt gelungen, noch in mehrere Jahre aufbewahrt, gefaultem Blut eine typische Präzipitationsreaktion zu erzielen. Auch der Einfluß der Chemikalien ist sehr verschieden. Antiseptika, wie Sublimat, Silbernitrat, Lysol, Formalin, verhindern den Eintritt der Reaktion, ebenso Borax- und Sodalösungen, während Kalk z. B. etwas weniger schädlich sein soll. Gewöhnliche dünne Seifenlösungen, die meist zum Abwaschen der Blutflecke benutzt werden, sind verhältnismäßig unschädlich. heiße Schmierseifenlösungen aber zerstören sehr schnell die präzipitable Substanz.

Verwertung
bei der
Nahrungs-
mittel-
kontrolle.

Weitere praktisch wichtige Leistungen weist die spezifische Präzipitationsreaktion auf, wo es sich um die Differenzierung der im Handel vorkommenden Fleischsorten handelt. Das Serum der mit dem Blutserum einer bestimmten Tierart vorbehandelten Kaninchen gibt nämlich die gleichen spezifischen Niederschläge wie im Blut auch in wässerigen Extrakten des Fleisches dieser Tierart. Es läßt sich beispielsweise mit Hilfe spezifischer Eiweißpräzipitine feststellen, ob es sich um Pferdefleisch handelt oder nicht, ferner ob ein Hackfleisch oder eine Wurst die für den menschlichen Genuß minderwertigen Beimengungen von Pferde-, Hunde- oder dergleichen Fleisch enthält usw. Bei der amtlichen Fleischbeschau wird das Verfahren speziell bei der Prüfung von gekochtem, gesalzenem, geräuchertem und gepökeltm Fleisch angewandt und ferner bei solchem, das in gefrorenem oder getrocknetem Zustande aus dem Auslande eingeführt wird. Trotz der oft weitgehenden Veränderung, die die Eiweißsubstanzen durch die genannten Zubereitungsarten erfahren, sind die Ergebnisse der Präzipitinprüfung zuverlässig. In Würsten läßt sich z. B. der Nachweis von Pferdefleisch noch erbringen, wenn die Temperatur in ihrem Innern 70° C nicht überstieg, was selbst bei 10 Minuten langem Kochen die Regel ist. Der Kochsalzgehalt der Pökelware stört selbst dann den Ausfall der Reaktion nicht, wenn er 15% beträgt. Auch die Bestimmung, von welcher Tierart Knochenstücke herkommen, gelingt mit Heranziehung der Präzipitinreaktion. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß noch genügend albuminoide Substanz in dem zur Begutachtung vorliegenden Material vorhanden ist. Weiterhin ist die Präzipitationsreaktion bei der Nahrungsmittelkontrolle außerordentlich geeignet zur Prüfung, ob die in den Handel gebrachten Milch-, Eier- und Fleischpräparate in der ihrer Deklaration entsprechenden Weise hergestellt sind. Auch die Unterscheidung von Natur- und Kunsthonig gelingt auf diesem biologischen Wege mit Sicherheit. Die Zukunft wird wahrscheinlich lehren, daß das

Verfahren auch noch in anderen Beziehungen praktische Verwertung finden kann.

Auch für die klinische Diagnostik hat man spezifische Präzipitinreaktionen in verschiedener Richtung zu verwerten gesucht. Bei der Echinokokkenkrankheit sollte nach den Untersuchungen von *Fleig* und *Lisbonne* sowie *Welsh* und *Chapman* eine Präzipitation zustandekommen, wenn das Serum der Kranken mit dem Inhalt der Echinokokkenblasen zusammengebracht würde. Weitere Nachprüfungen dieser Angaben haben jedoch gezeigt, daß zuverlässige Ergebnisse hier nicht immer erhalten werden. Ein negativer Ausfall der Reaktion spricht nicht unbedingt gegen das Vorliegen einer Echinokokkeninfektion, und andererseits kann auch das Serum Gesunder unter Umständen zu einer Präzipitatabildung führen. Die Komplementbindungsreaktion scheint bei diesen Erkrankungen sicherere Resultate zu geben. Ebenso liegen die Verhältnisse bei *Bothriocephalus*- und *Tänienerkrankungen*.

*Klinische
Verwertung.*

Geissler glaubte die Erkennung einzelner Geisteskrankheiten mit Hilfe spezifischer Antisera sichern zu können, die er an Kaninchen durch Injektion von Serum Geisteskranker gewann. Auch diese Versuche haben zu zuverlässigen und allseits anerkannten Ergebnissen nicht geführt. Das gleiche gilt für die mannigfachen Bemühungen einer biologischen Geschwulstdiagnose unter Verwendung von Seris, die mit Tumormaterial hergestellt wurden und mit dem Serum Krebskranker spezifische Präzipitationen geben sollten.

Daß die Prüfung mittelst spezifischer präzipitierender Sera auch unsere Kenntnisse der Eiweißchemie bedeutend erweitert hat, sei hier nur kurz erwähnt. Nicht nur die Verschiedenheit des tierischen und pflanzlichen Eiweißes konnte erwiesen werden, auch die Eiweißarten des tierischen Körpers haben sich durch diese Methode trennen lassen. Beispielsweise ergab sich, daß im Vogelei Eiklar und Dottereiweiß biologisch verschieden sind, ferner im Auge die Eiweißstoffe des Glaskörpers und der Linse, im Blute das Serum- und das Erythrozytenciweiß. Auch Globuline, Albumosen, Peptone usw., Eiweißstoffe höher organisierter Pflanzen und gewisse Farbstoffe sind mit Erfolg als Antigene zur Erzeugung präzipitierender Sera benutzt worden.

Über die **Herstellung präzipitierender Sera** ist folgendes zu sagen. Im allgemeinen muß man zur Vorbehandlung Tiere wählen, die derjenigen Spezies, deren Eiweiß das Serum präzipitieren soll, im System möglichst entfernt stehen. Wenn man beispielsweise ein Pferdeeierweiß präzipitierendes Serum gewinnen will, darf man dazu nicht Esel verwenden, denn bei der nahen Verwandtschaft dieser beiden Tierarten würde nach der *Ehrlichschen* Seitenkettentheorie das Pferdeserum im Organismus des Esels wenig bindende Gegengruppen finden, und es würde kein präzipitierendes Serum entstehen. In der Tat gelingt es nicht, durch kreuzweise Immunisierung das Blut von Pferd und Esel, von Schaf und Ziege von einander zu differenzieren. Allerdings gibt es von dieser Regel auch Ausnahmen. *Uhlenhuth* konnte feststellen, daß an Affen durch Vorbehandlung mit Menschenblut Sera gewonnen werden können, die letzteres spezifisch ausfällen. Ebenso lassen sich an Kaninchen Hasenblut-Antisera und an Hasen Kaninchenblut-Antisera gewinnen. Hühner bilden gegen Taubenblut und Tauben gegen Hühnerblut Präzipitine. Im allgemeinen gilt der Satz, daß bei sehr naher Blutsverwandtschaft, die sich auch in der Möglichkeit einer Kreuzung unter den betreffenden Tierarten äußert, Präzipitine sich wechselseitig nicht erzeugen lassen. Übrigens kann die Präzipitinreaktion nicht nur

*Herstellung
präzi-
pitierender
Sera.*

bei Säugetieren, sondern auch bei Fischen und Amphibien zur Eiweißdifferenzierung und zum Studium verwandtschaftlicher Beziehungen herangezogen werden.

Von allen Tieren bei weitem am meisten zur Herstellung präzipitierender Sera geeignet sind die Kaninchen. Antisera, die zum forensischen Blutnachweis dienen sollen, werden zweckmäßig durch Vorbehandlung der Kaninchen mit Blutserum gewonnen, das vor der Einspritzung zu inaktivieren ist. Derartiges Blutserum wird, namentlich bei intravenöser und intraperitonealer Einverleibung, besser vertragen als defibriniertes Blut, das ebenfalls verwendet werden könnte. Das Serum muß möglichst steril gewonnen werden, also tunlichst von lebenden Tieren. Wo man auf Leichenblut angewiesen ist, muß eine Sterilisation durch Berkefeldkerzen erfolgen. Keimfreie Sera halten sich, in sterilen Reagenzgläsern eingeschmolzen und kühl und dunkel aufbewahrt, lange Zeit. Wenn man Antisera gegen ein bestimmtes Tierblut herstellen will, das schwer erhältlich ist (z. B. Blut verschiedener Wildarten, dessen Nachweis in Wildererprozessen oft gefordert wird), so empfiehlt es sich, Auszüge von angetrocknetem Blut zur Immunisierung der Kaninchen zu verwenden. Von derartigem Trockenblut soll man sich eine Sammlung halten, die die verschiedensten Blutarten enthält. Das Blut wird in dünner Schicht in sterilen Petrischalen im 37°-Schrank getrocknet und später abgekratzt und in sterilen Gläschen aufbewahrt. Es kann in diesem Zustand auch durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 150° sterilisiert werden, ohne in seiner präzipitinogenen Wirkung beeinträchtigt zu werden. Menschenserum wird entweder durch Anwendung des Schröpfkopfes oder durch Venenpunktion oder aus Nabelschnurblut gewonnen.

Die Art der Vorbehandlung der Kaninchen kann eine verschiedene sein. *Uhlenhuth* und *Steffenhagen* geben als beste Methode der Einverleibung des Antigens die intravenöse Einspritzung an. Die Immunisierung der großen und gesunden, nicht zu alten Tiere soll langsam und vorsichtig erfolgen. Nach den Erfahrungen der genannten Autoren kommt man am schnellsten und sichersten zum Ziele, wenn man den Tieren zunächst 1·0—2·0 ccm Serum intravenös gibt, nach 6—8 Tagen diese Behandlung wiederholt und nach abermals 6—8 Tagen 4—5 ccm intraperitoneal einspritzt. 10—14 Tage nach der letzten Injektion hat das Kaninchenserum dann meist einen genügend hohen Präzipitingehalt. Ist ein solcher festgestellt, so ist es zweckmäßig, das Tier sofort zu entbluten, da der Serumtiter oft schon in kurzer Zeit wieder erheblich zurückgeht. Man entfernt bei dem chloroformierten Tier unter aseptischen Kautelen die vordere Brustwand und durchtrennt an der Herzbasis die großen Gefäße. Wenn sich das Tier in seine Brusthöhle verblutet hat, wird das Blut mit sterilen Pipetten entnommen und bis zur Abscheidung des Serums in sterilen Glaszylindern aufbewahrt.

Daß nötigenfalls auch andere eiweißhaltige Flüssigkeiten, beispielsweise Pleura- oder Peritonealtranssudate, zur Vorbehandlung der Tiere verwendet werden können, geht aus den obigen Ausführungen hervor, denn diese Flüssigkeiten enthalten dieselben Eiweißstoffe wie das Blutserum. Besonders zu beachten ist, daß nicht alle Tiere gleich geeignet zur Gewinnung dieser Art von Antikörpern sind; es spielen hier individuelle Verhältnisse, über die wir noch nicht näher orientiert sind, eine große Rolle.

Eine Methode der Schnellimmunisierung haben *Fornet* und *Müller* angegeben. Sie spritzten, um Pferdeeiweißantiseren zu gewinnen, Kaninchen an drei aufeinanderfolgenden Tagen 5, 10 und 15 *ccm* Pferdemuskelsaft ein und erhielten bei der am 12. Tage vorgenommenen Entblutung der Tiere hochwertige Sera. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist auch für die Herstellung anderer Sera von verschiedenen Autoren bestätigt worden.

Wegen der großen Bedeutung, die in der forensischen Diagnostik derartigen Versuchen beigelegt wird, ist mit vollem Recht die Forderung erhoben worden, daß die Prüfung der zu verwendenden Sera unter staatlicher Kontrolle erfolgen sollte.

Bei der Aufbewahrung präzipitierender Antiseren sieht man vom Zusatz chemischer Mittel am besten ganz ab. Sie schädigen alle die, wie schon früher erwähnt, sehr empfindlichen Präzipitine. Auch die Trocknung des Serums im Exsikkator, die von verschiedener Seite empfohlen wurde, und das Antrocknen auf Papier ist insofern nicht ratsam, als die Herstellung klarer Lösungen später oft Schwierigkeiten macht. Am zweckmäßigsten ist zweifellos das von *Uhlenhuth* und *Weidanz* empfohlene Verfahren, das in einer sterilen Abfüllung des Serums durch einen besonderen Filtrierapparat besteht. Mit Hilfe einer Saugflasche wird das Serum durch eine Berkefeldkerze filtriert und unter dem Schutze einer Glasglocke direkt in dunkle Reagenzgläschen gefüllt, die dann zugeschmolzen werden. Wenn derartige bakterienfreie Sera kühl und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, behalten sie lange ihre ursprüngliche präzipitierende Wirkung bei.

Bei allen Präzipitinuntersuchungen kommt es natürlich besonders darauf an, daß man nach einer die quantitativen Verhältnisse genau berücksichtigenden Methodik arbeitet. Es ist daher notwendig, die Wertigkeit des präzipitierenden Serums exakt zu bestimmen. Zu diesem Zwecke kann man entweder mittelst einer ihrer Konzentration nach genau bekannten Eiweißlösung durch Zusatz eines bestimmten Quantums Serum dessen Wertigkeit aus der Menge des aufgetretenen Präzipitates bestimmen, oder man stellt sich mehrere, immer stärker verdünnte Eiweißlösungen her und beobachtet nach Zusatz gleicher Mengen des Serums, bei welcher niedrigsten Konzentration eine Trübung auftritt.

Wert-
bestimmung
der Sera.

Zur genauen quantitativen Bestimmung der sich bildenden Präzipitatenmengen haben *Nuttall* und *Inchley* einen komplizierten Apparat angegeben, der für vergleichende Untersuchungen sehr geeignet ist (Beschreibung s. „Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens“ von *Uhlenhuth* und *Weidanz*).

In der Praxis wird meist der schneller und einfacher zum Ziele führende Weg der Titerbestimmung benutzt. *Uhlenhuth* empfiehlt hierfür folgende Methode: Man stellt sich zuerst vom Blutserum derjenigen Tierart, deren Eiweiß das Antiserum spezifisch präzipitieren soll, Verdünnungen mit 0·85proz. Kochsalzlösung her, z. B. solche von 1 : 1000, 1 : 10 000 und 1 : 20 000. (Blutlösungen eignen sich für die Titerbestimmung der Antiseren weniger als Serumverdünnungen.) Je 0·9 *ccm* dieser Serumverdünnungen werden in 3 kleine, absolut saubere Reagenzgläser gefüllt. In ein viertes und fünftes Röhrchen von gleicher Länge und Dicke kommen je 0·9 *ccm* (etwa tausendfacher) Verdünnungen von zwei verschiedenen heterogenen Immun-

seris zur Kontrolle der spezifischen Wirksamkeit, in ein sechstes Röhrchen 0.9 *cem* steriler Kochsalzlösung. Zu dem Inhalt der einzelnen Röhrchen

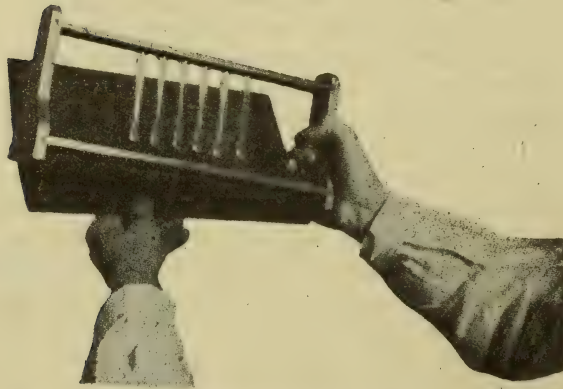
Fig. 40.



Zusatz des Antiserums.

wird dann je 0.1 *cem* des zu prüfenden klaren Antiserums mit einer sterilen graduierten Pipette (1 *cem* mit 100 Teilstrichen) so zugesetzt, daß die einzelnen Tropfen langsam an der Wand des Röhrchens hinabfließen (Fig. 40). Das Antiserum sammelt sich, da es spezifisch schwerer ist, als die bisher in den Röhrchen vorhandenen Kochsalzverdünnungen, am Boden des Glases an. Ohne zu schütteln, werden nunmehr die Röhrchen zweckmäßig bei durchfallendem Tageslicht betrachtet, indem zwischen Lichtquelle und Reagenzröhrchen ein schwarzes, schräg nach oben geneigtes Brettchen gehalten wird (vgl. Fig. 41). Die stärkste Serumverdünnung, die nach spätestens 3—5 Minuten eine deutliche, anfangs ringförmige, dann allmählich

Fig. 41.



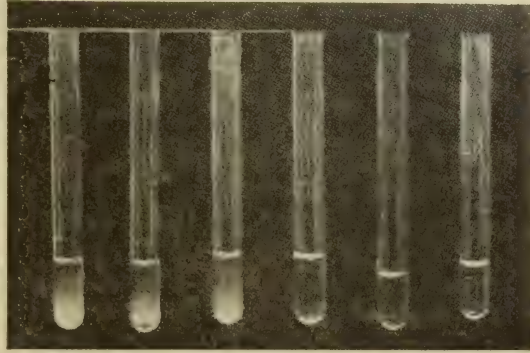
Beurteilung des Ausfalls der Reaktion.

sich verdichtende und als Bodensatz ausfallende Trübung aufweist, zeigt den Titer des Serums an. Die Mischungen in den Röhrchen 4—6

müssen während einer Beobachtungsdauer von 20 Minuten völlig klar bleiben (Fig. 42).

Stehen Blutserumverdünnungen zur Wertprüfung der Antisera nicht zur Verfügung, so muß man auch hier — ebenso wie bei der Vorbehandlung der serumliefernden Kaninchen — Auszüge aus getrocknetem Blut verwenden. Von einer konzentrierten Lösung solchen Blutes stellt man sich durch vorsichtiges Ausprobieren eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung her, die bei der Salpetersäurekochprobe eine eben erkennbare Trübung gibt. Diese Verdünnung entspricht erfahrungsgemäß etwa einer 1000fachen Blutserumverdünnung und dient dann als Ausgangsmaterial für die weiteren erforderlichen Verdünnungen.

Fig. 42.



Anordnung des Präzipitationsversuchs.

Wassermann und Schütze vergleichen bei der Titerbestimmung die Wirksamkeit des zu prüfenden Antiserums mit der eines „Normalpräzipitierensersums“ in der gleichen Weise wie dies bei der Prüfung der Heilsera geschieht. Es ist dies ein Serum, das in einer Menge von 1 ccm mit 5 ccm der homologen Blutlösung (bestehend aus 0.1 ccm defibrinierten Blutes und 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung) nach 1 Stunde bei 37° C einen flockigen Niederschlag gibt. Die in 1 ccm des Normalserums enthaltene Menge der präzipitierbaren Substanz wird als „Präzipitierungseinheit“ bezeichnet. Ruft bereits 0.1 ccm eines vergleichsweise geprüften Antiserums mit 5 ccm der Blutlösung einen flockigen Niederschlag hervor, so bezeichnen sie dieses als 10faches Präzipitierensersum usw.

Von großer Bedeutung ist natürlich die Frage nach dem Grade der **Spezifizität**. Präzipitine sind in geringer Menge in jedem normalen Serum vorhanden und werden wie alle Antikörper durch die Immunisierung zur Vermehrung angeregt. Diesen Normalpräzipitinen, deren Vielheit erwiesen ist, kommt keine spezifische Wirkung zu. Umfangreiche Untersuchungen haben ergeben, daß die Präzipitine nicht immer streng die Herkunft einer Eiweißlösung von einer bestimmten Tierart entscheiden können, sondern daß sie Gruppenreagentien für Eiweißarten sehr nahestehender Spezies sind. Es kann durch das Serum eines mit Hundeserum vorbehandelten Kaninchens z. B. auch in Blutlösungen vom Fuchs und Wolf ein Niederschlag erzeugt werden; ein Ziegenblut präzipitierendes Serum kann auch in Lösung von Hammel-eiweiß präzipitierend wirken. Diese Tatsache verringert aber keineswegs die praktische Brauchbarkeit präzipitierender Sera. Genau wie bei den Gruppenagglutinationen kann man auch hier störende Einflüsse der Gruppenwirkungen vermeiden, wenn man Sera verwendet, deren Wirkungsweise man vorher genau bestimmt hat, und sich durch die auch hier unerläßlichen Kontrollversuche von der Spezifizität der Beeinflussung überzeugt. Die Auswahl der zur Serumgewinnung dienenden Tierart

Spezifizität
der
Präzipitine.

spielt hierbei eine große Rolle, wie wir weiter unten noch besprechen werden.

Je länger und je intensiver man die Tiere mit einer Eiweißart vorbehandelt, desto mehr greift das so erzielte Serum auf andere als die zur Vorbehandlung gewählten Eiweißarten über. Daraus ergibt sich für die Praxis, daß man die Immunisierung der Tiere nicht zu sehr hochtreiben darf, wenn man ein möglichst nur auf jene eine Eiweißart abgestimmtes Serum erhalten will. Jedesmal muß durch vorherige genaue Wertbestimmung des Serums festgestellt werden, bis zu welchen Verdünnungen hin es in homologen Eiweißlösungen noch eine schnell auftretende, deutliche Ausfällung ergibt. Mit den an der Titergrenze gelegenen Verdünnungen soll gearbeitet werden; wenn auch in Eiweißlösungen einer nahe verwandten Tierspezies noch eine schwache Trübung auftritt, so wird die Sicherheit der Diagnose praktisch dadurch nicht beeinträchtigt.

Bei der Prüfung auf menschliches Eiweiß könnte nach dem Gesagten differentialdiagnostisch nur das diesem nahestehende Eiweiß der Affen, in erster Linie der anthropoiden Affen, in Frage kommen, während sich die Eiweißarten anderer Tiere leicht differenzieren lassen. Man wird demnach bei Abgabe wichtiger Gutachten, wenn man nicht durch entsprechende Kontrollversuche nach dieser Richtung Sicherheit erlangt hat, vorsichtshalber sich etwa dahin äußern, daß Menschenblut vorliegt, wenn Affenblut auszuschließen ist, usw.

Um Gruppenwirkungen beim Gebrauch präzipitierender Sera auszuschließen, ist von *Weichardt* folgendes, auf dem Prinzip der spezifischen Absättigung beruhendes Verfahren angegeben worden. Man fügt zu einer solchen Verdünnung des zu verwendenden Serums, die außer der homologen Eiweißart auch noch heterologe deutlich beeinflusst, eine Lösung der letzteren hinzu und zentrifugiert den entstandenen Niederschlag ab. Dann gibt man zu der klaren überstehenden Flüssigkeit abermals eine Lösung jenes heterologen Eiweißes und wiederholt die beschriebene Prozedur so lange, bis keine Ausfällung der heterologen Eiweißart mehr stattfindet: das homologe Eiweiß wird dann immer noch durch jene Serumverdünnung deutlich beeinflusst werden.

Auf ähnliche Weise soll sich auch das Eiweiß eines bestimmten Individuums differenzieren lassen. Ein Tier, das mit Eiweiß eines Individuums A vorbehandelt ist, gibt nämlich in Eiweißlösungen dieses selben eine etwas stärkere Reaktion, als in solchen eines Individuums B, und behält seine Wirkung gegenüber dem Eiweiß von A auch, wenn durch mehrfache Ausfällungen mit Eiweißlösungen des Individuums B die präzipitierende Kraft für die letzteren erschöpft ist. Die sinnreichen Untersuchungen *Weichardts* bedürfen noch umfangreicherer Nachprüfungen, ehe man sie zu allgemein gültigen Methoden ausbauen kann. Eine praktische Bedeutung haben sie noch nicht erlangt. — Auf die Methode der kreuzweisen Immunisierung, die unter Umständen ebenfalls die Artspezifität der Präzipitine deutlicher zum Ausdruck bringt, ist bereits früher hingewiesen worden.

Die Gewinnung eiweißpräzipitierender Sera wird durch die Erscheinung der Überempfindlichkeit erschwert, die sich nach parenteraler Einverleibung von Eiweißkörpern vielfach bei den Immunisierungstieren

einstellt. Tierverluste durch anaphylaktischen Shock lassen sich am besten vermeiden, wenn die Injektionen in langsamer Steigerung der Dosis mit kurzen Intervallen so gewählt werden, daß die Tiere nicht sichtbar erkranken.

Literatur.

- Kraus*, Über spezifische Niederschläge (Präzipitine). Handbuch der pathog. Mikroorg., herausgegeben von *Kolle* und *Wassermann*, 1. Aufl., Bd. 4 (1904).
- Uhlenhuth* und *Steffenhagen*, Die biologische Eiweißdifferenzierung mittelst der Präzipitation unter besonderer Berücksichtigung der Technik. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 3 (1913).
- Uhlenhuth*, Über die Entwicklung und den jetzigen Stand der biologischen Blutdifferenzierung. Med. Klinik, 1907, Beiheft 9. — Deutsche med. Wochenschr., 1900 und 1901.
- Rostoski*, Zur Kenntnis der Präzipitine. Würzburg, A. Stuber, 1902.
- v. Dungern*, Die Antikörper. Jena, G. Fischer, 1903. — Spezifität der Antikörperbildung. Festschr. für *R. Koch*. Jena, G. Fischer, 1903.
- Eisenberg*, Untersuchungen über spezifische Präzipitationsvorgänge. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
- Paltanuf*, Über Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Wochenschr., 1903.
- Wassermann*, Über Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 42 (1902). — Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1900.
- Wassermann* und *Schütze*, Deutsche med. Wochenschr., 1901, 1902, 1903.
- Ziemke*, Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Deutsche med. Wochenschr., 1901.
- Uhlenhuth* und *Weidanz*, Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Fleischuntersuchung sowie der Gewinnung präzipitierender Sera. Jena, G. Fischer, 1909.
- v. Eisler*, Über Bakterienpräzipitine. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Bd. 2. Jena, G. Fischer, 1909.

12. VORLESUNG.

Überempfindlichkeit (Anaphylaxie).

Geschichtliches.

Die Aufmerksamkeit der Immunitätsforscher ist auf die hier zu besprechenden Phänomene zuerst durch die Erfahrungen bei der Serumtherapie der Diphtherie und des Tetanus und die zu ihrem weiteren Studium unternommenen Tierversuche hingelenkt worden. Als infolge der seit dem Jahre 1894 in großem Umfange angewandten Serumbehandlung die Injektion von Tiereserum beim Menschen häufiger ausgeführt wurde, beobachtete man bei der Mehrzahl der Behandelten keinerlei besondere Erscheinungen. Nur bei einem Teil der Kranken, denen Serum injiziert wurde, kam es zu Krankheitssymptomen, die anfangs auf das Antitoxin, später aber richtigerweise auf die Einverleibung des Pferdeserums als eines artfremden Eiweißes zurückgeführt wurden.

Es handelt sich, wie man durch das experimentelle Studium festgestellt hat, hier einmal um eine angeborene oder im jüngsten Alter alimentär erworbene Empfindlichkeit (Idiosynkrasie) gegen das artfremde, parenteral, d. h. (unter Vermeidung oder infolge Störung des natürlichen Resorptionsweges durch das Darmepithel) direkt in die Gewebe oder in die Blutbahn des Organismus einverleibte Serumeiweiß. In anderen Fällen wird Anaphylaxie erst bei der ersten parenteralen Einverleibung des artfremden Eiweißes erworben. Es besteht dann zunächst keine oder nur eine geringfügige Idiosynkrasie; erst bei der zweiten, in gleicher Weise erfolgenden Injektion der gleichen Eiweißart tritt die Überempfindlichkeit, und zwar in hochgradiger Form, in Erscheinung. Es sei hier gleich bemerkt, daß diese erworbene Überempfindlichkeit eine spezifische ist.

Schon vor der Einführung der Serumtherapie war es übrigens den Physiologen bekannt, daß bei manchen Tieren die intravenöse Einverleibung von artfremdem Blut schwere Krankheitserscheinungen und bei Verwendung größerer Mengen den Tod durch Erzeugung von Embolien, Blutungen und Hämorrhagien herbeiführen kann, und auch bei den früher beim Menschen häufig zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Lammbloodtransfusionen waren von den Ärzten mehrfach unangenehme Zufälle beobachtet worden. Zum Teil beruhen diese Erscheinungen auf einer direkten hämolytischen Wirkung des artfremden Serums auf die Blutkörperchen des Individuums, bei dem die Transfusion vorgenommen wird, zum Teil müssen sie auf die primäre Toxizität des artfremden Blutes oder Serumeiweißes für den in Frage kommenden Organismus bezogen werden. Zeigen uns doch die in jüngerer Zeit systematisch durchgeführten Tierversuche, wie hochtoxisch manche normale Tiersera — so z. B. das Rinder- und Schweineserum — für verschiedene Tierarten sind.

Experimentelle Grundlagen.

Mit der zunehmenden Verbreitung, welche die Serumtherapie bei verschiedenen Krankheiten gefunden hat, hat sich die Zahl der Beobachtungen über urtikariaähnliche Ausschläge, Fieber und Gelenkschwellungen nach Einverleibung des Serums vermehrt und verschiedenen Autoren zu einer experimentellen Prüfung ihrer Ursache Veranlassung gegeben. So stellte sich heraus, daß die Einverleibung artfremder Eiweißkörper, namentlich wenn sie wiederholt wird, zur Bildung von Präzipitinen im Blute der so vorbehandelten Tiere führen kann (s. Vorlesung

„Präzipitine“). *Arthus* hatte die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß Kaninchen, die eine erste parenterale Serumeinspritzung fast symptomlos vertrugen, auf die wiederholte Injektion des gleichen Serums nach kurzer Inkubationszeit mit heftigen Erscheinungen reagierten. Das Phänomen dieser Serumüberempfindlichkeit wird auch als „*Arthussches Phänomen*“ zitiert. Die Tiere erkrankten bei immer abnehmender Inkubationszeit mit schweren Allgemeinerscheinungen und starken Infiltrationen der Haut und gingen bei intravenöser Injektion des Serums sogar im Kollaps rasch zugrunde. *Arthus* hat diese Erscheinung als spezifische „Anaphylaxie“ bezeichnet, welchen Namen *Richet* zuerst als Gegensatz zu der sonst nach Injektion von Giften auftretenden Immunität für die „Überempfindlichkeit“ der mit Aktinien-gift vorbehandelten Tiere gebraucht hat. *v. Pirquet* und *Schick* studierten die nach Seruminjektionen beim Menschen auftretenden Krankheitserscheinungen besonders eingehend klinisch und haben sie als „Serumkrankheit“ im allgemeinen bezeichnet. Sie fanden auch hier den schon erwähnten Unterschied im Verhalten der Erst- und Reinjizierten.

Das Phänomen der Überempfindlichkeit, der auch die Tuberkulinreaktion, die zuweilen beobachtete Überempfindlichkeit der gegen Diphtherie und Tetanus immunisierten Pferde und die oben erwähnte Anaphylaxie beim Aktiniengift (*Richet*) zugerechnet werden, war bereits vor den Feststellungen von *Arthus* bekannt. *Behring*, *Kitasato* und *Knorr* hatten über Tiere berichtet, bei denen infolge einer länger dauernden Immunisierung große Mengen von Tetanus- und Diphtherie-Antitoxin im Blute zirkulierten und die trotzdem an der Giftwirkung kleiner Mengen von Tetanus- oder Diphtherietoxin zugrunde gingen. *Behring* hat auf Grund dieser Tatsachen die Behauptung aufgestellt, daß „die durch isopathische Tetanus-Giftbehandlung hochimmun gewordenen Pferde eine histogene Überempfindlichkeit der auf Tetanusgift reagierenden Organe besitzen“. Die histogene Überempfindlichkeit gegen Toxine darf allerdings nicht mit der Anaphylaxie ohne weiteres identifiziert werden.

In das Gebiet der Anaphylaxie gehören auch die Überempfindlichkeitserscheinungen, welche *Theobald Smith* bei Meerschweinchen beobachtete, die zu Wertbestimmungsversuchen des Diphtherieantitoxins verwendet und ohne Erkrankung mit dem Leben davongekommen waren. Es zeigte sich, daß diese Tiere ganz plötzlich eingingen, wenn ihnen später normales Pferdeserum injiziert wurde. Das mußte überraschen, da die Meerschweinchen doch nur mit ganz minimalen Dosen von Serum und Gift behandelt und scheinbar gesund geblieben waren. Auf *Ehrlichs* Anregung hat *Otto* dieses Phänomen näher studiert und ist dabei zu dem bei allen späteren Nachprüfungen als richtig befundenen Schlusse gekommen, daß es sich hierbei um eine Serumüberempfindlichkeit höchsten Grades handelt, die nach der kombinierten Anwendung von Serum und Toxin besonders stark und konstant auftritt. *Otto* zeigte zugleich, daß auch nach der Vorbehandlung mit Diphtherieserum allein Überempfindlichkeit zurückbleibt. Diese Befunde sind von *Roscnau* und *Anderson* u. a. bestätigt und erweitert worden. Sie haben deshalb besondere Bedeutung erlangt, weil sich am Meerschweinchen experimentell alle Erscheinungen der Anaphylaxie bis zu den schwersten Graden leicht hervorrufen lassen (s. S. 210). Beim typischen Verlauf des Phänomens stellt sich bald nach der Serumreinjektion bei den Tieren eine schwere Prostration ein und unter starker Dyspnoe erfolgt häufig der Tod im Kollaps. Die Tiere sterben in $\frac{1}{2}$ —1 Stunde mit kalten Extremitäten unter Krampferscheinungen. Etwa die Hälfte aller mit Diphtheriegift-Serum-Gemischen vorbehandelten Tiere ging bei der Nachprüfung mit größeren Dosen Pferdeserum (4—6 ccm) in der angegebenen Weise zugrunde. Normale, nicht vorbehandelte Meerschweinchen vertragen selbst Dosen von 10—15 ccm Normal-Pferdeserum bei subkutaner Einverleibung, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen.

In den letzten Jahren hat die Frage der Anaphylaxie eingehende Bearbeitung durch experimentelle Studien von *Dörr*, *Friedberger*, *Herm. Pfeiffer*, *Friedemann* u. a. gefunden, sodaß die meisten strittigen Punkte geklärt sind. Es besteht jetzt über die Nomenklatur und Begriffsumgrenzung eine wesentlich geringere Unklarheit, als noch vor kurzer Zeit.

Definition.

Unter Anaphylaxie verstehen wir einen erworbenen Zustand der Überempfindlichkeit des menschlichen oder tierischen Körpers gegen die parenterale Zufuhr von Eiweißkörpern, der durch die ein- oder mehrmalige Injektion von menschlichen, tierischen, pflanzlichen oder bakteriellen Eiweißkörpern erzeugt wird. Diese aktiv erworbene Anaphylaxie kann, wie *Otto* fand, durch das Serum von aktiv anaphylaktischen Individuen auf neue Individuen übertragen werden, wodurch dann die passive Anaphylaxie entsteht. Wir können alle anaphylaktischen Erscheinungen, die aktiven wie passiven, und auch die bei verschiedenen Tieren beobachteten, wie *Dörr* hervorhebt, als einen einheitlichen Vorgang betrachten, bei dem körperfremdes, parenteral eingeführtes Eiweiß als Antigen mit einem Antikörper in Wechselwirkung tritt.

*Wesen und
Theorie der
Anaphylaxie.*

Die neueren Forschungen haben ergeben, daß die erworbene Anaphylaxie tatsächlich nur eine besondere Form der künstlich erworbenen Immunität darstellt und deren Gesetzen im allgemeinen unterliegt. Zu dem Zustandekommen der Anaphylaxie sind zwei Stoffe notwendig, an deren Vorhandensein und gegenseitige Wechselwirkung das Phänomen der Überempfindlichkeitserscheinungen, namentlich des anaphylaktischen Shocks gebunden ist, das Antigen, auch als „Anaphylaktogen“ oder „Sensibilisinogen“ bezeichnet, und der zugehörige Antikörper, auch „Reaktionskörper“ oder „anaphylaktischer Immunkörper“ benannt.

Hierfür spricht zunächst die durch *Otto* festgestellte Tatsache der Möglichkeit einer Übertragung der Anaphylaxie durch das Serum sensibilisierter Tiere. Dieses Phänomen läßt sich nur erklären durch die Annahme eines im Serum der aktiv anaphylaktischen Tiere kreisenden Stoffes, der einige Zeit nach der Einverleibung des artfremden Eiweißkörpers auftritt. Es bedarf nach der parenteralen Zufuhr von Eiweiß bei einem Tiere ungefähr 14 Tage, bis der spezifische, auf gesunde Tiere übertragbare Reaktionskörper im Serum nachweisbar ist. Wir können uns das Zustandekommen der präanaphylaktischen Periode insofern erklären, als wir durch die Forschungen von *Otto*, *Friedberger* und *Dörr* wissen, daß es bei der aktiven Anaphylaxie wie bei der aktiven Immunisierung einer bestimmten Zeit bedarf, bis die Antikörper in genügender Menge frei im Blute zirkulieren, um mit dem Antigen den anaphylaktischen Shock auszulösen. Bei der Vereinigung von Antigen und Reaktionskörper kommt es zur Bildung eines Giftes. Neuerdings hat *Friedberger* dieses Gift durch Vereinigung von Anaphylaktogen und Reaktionskörpern in vitro dargestellt, indem er frisches Komplement zusetzte. Dieses letztere wird hierbei gebunden, ebenso wie beim anaphylaktischen Shock. Der Komplementverbrauch, der durch Bindung des Reaktionskörpers mit dem Antigen erfolgt, konnte von *Friedberger* und *Hartoch* nicht nur bei aktiv und passiv sensibilisierten Tieren, sondern von *Friedberger* auch bei der im Reagenzglas erfolgenden Bindung der beiden Komponenten nachgewiesen werden, wobei ein giftiger Körper, das Anaphylatoxin, entsteht.

Die Analogie der Anaphylaxie mit der Immunität wird ferner bewiesen durch die Möglichkeit, große Mengen dieses Reaktionskörpers mit ungemein kleinen Mengen von Eiweiß zu erzeugen. Es besteht also zwischen der Menge des einverleibten Sensibilisinogens und der Menge der durch dieses erzeugten Reaktionskörper ein Mißverhältnis genau so, wie zwischen der Menge der bei einem z. B. mit Tetanustoxin behandelten Pferd gefundenen Antitoxinmenge im Blut und der bei der Immunisierung verwendeten Toxinmenge.

Endlich spricht für die Analogie von Immunität und Anaphylaxie der Zustand der Unempfindlichkeit oder **Anti-Anaphylaxie**, der sich, wie dies *Otto* als erster beobachtet hat, bei überempfindlichen Tieren nach dem Überstehen eines durch parenterale Zufuhr von Eiweiß hervorgerufenen Shocks einstellt. Schon wenige Stunden, bei intravenöser Injektion meist sogar schon $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem überstandenen Anfall tritt diese Unempfindlichkeit gegen neue Eiweißzufuhr ein und hält dann beim aktiv präparierten Tiere längere Zeit, bis zu 2 oder 3 Wochen oder länger an, um alsdann wieder in ein Stadium der Überempfindlichkeit überzugehen. Die Dauer dieser Unempfindlichkeitsperiode hängt von der Menge des eingespritzten Anaphylaktogens und der im Blute kreisenden Reaktionskörper ab. Auch die Antianaphylaxie ist gleich der Anaphylaxie eine durchaus spezifische Erscheinung; wenn auch hier, wie bei jeder biologischen Reaktion, eine gewisse Gruppenwirkung zu beobachten ist. Durch die Annahme, daß bei der dem Eintreten der Antianaphylaxie vorausgehenden Reinjektion ein Verbrauch an den aktiv gebildeten oder passiv einverleibten Reaktionskörpern statthat, werden die Erscheinungen der Antianaphylaxie verständlich. Die Erhöhung der Resistenz gegen eine nachfolgende Injektion des spezifischen Antigens, wie sie durch präventive Einführungen von Pepton, heterologem Serum usw. erzielt wird, gehört nicht in das Gebiet der spezifischen Antianaphylaxie.

Anti-anaphylaxie.

Sera von Kaninchen, die mit artfremdem Eiweiß oder artfremdem Blut vorbehandelt sind, wirken hochtoxisch für Meerschweinchen bei intravenöser Einverleibung, und zwar, wie *Friedberger* annimmt, infolge der Reste intakten oder abgebauten Antigens, die im Serum neben den Antikörpern vorhanden sind. Es spricht in der Tat vieles dafür, daß Antikörper und Antigen bei ihrer Vereinigung das als **Anaphylatoxin** bezeichnete Gift liefern, wenn man sich die Tatsache vor Augen hält, daß sowohl die Zufuhr neuen Antigens bei vorbehandelten Tieren, wie die Einführung antikörperhaltigen Serums in frische Tiere die Symptome der Anaphylaxie auslösen kann. In letzterem Falle findet nach *Friedberger* eine Übertragung von Antigen statt, das im neuen Tier mit dem Antikörper verankert und weiter abgebaut wird. Jedoch handelt es sich nach neueren Arbeiten bei der sog. primären Antiserumanaphylaxie in vielen Fällen um eine direkte Antikörperwirkung auf die Antigene des injizierten normalen Tieres. Das ergibt sich besonders für die stark toxische Wirkung der Hammelblut-Antisera aus der von *Forssman* festgestellten Rezeptorengemeinschaft zwischen Hammelblut und Meerschweinchenorganen.

Anaphylatoxin.

Die Bildung eines Anaphylatoxins kann also kaum mehr bezweifelt werden. Es entsteht beim sensibilisierten Tiere entweder im Blut und wird dann durch dieses an die giftempfindlichen Zellen transportiert, oder aber die Giftbildung erfolgt erst in bestimmten Zellen, in

denen eine der Giftkomponenten einen Bestandteil des Protoplasmas bildet (*Dörr*). Bei Gegenwart von hypertонischen Kochsalzlösungen wird kein Anaphylatoxin gebildet, und in Übereinstimmung damit läßt sich auch im aktiv oder passiv sensibilisierten Meerschweinchen durch Injektion von hypertонischer Kochsalzlösung der anaphylaktische Shock verhindern. In beiden Fällen ist nach *Friedberger* die Verbindung des Komplements mit dem Antigen und Reaktionskörper verhindert, während letztere beiden sich wohl verbinden.

Eigen-
schaften
und Ein-
teilung der
Anaphylak-
togene.

Die **Anaphylaktogene** gehören zu den nativen Eiweißkörpern, die des Blutserums zu der Globulinfraktion. Die bis vor kurzer Zeit noch vielfach vertretene Anschauung von der qualitativen Verschiedenheit der Eiweißkörper im Sinne der Anaphylaxie erzeugenden und Anaphylaxie auslösenden Eigenschaften (*Gay* und *Adler*, *Besredka*) mußte fallen gelassen werden, weil durch genaue quantitative Versuche von *Dörr*, *Raubitschek* und *Russ* bewiesen werden konnte, daß für die sensibilisierende und shockauslösende Wirkung einzig die Globulinfraktion des Serums in Betracht kommt. Dabei weisen die Anaphylaktogene eine mehr oder weniger weitgehende Spezifität der Tierart oder einzelner Gewebe des Körpers auf. Sie können also in gewebes- und artspezifische eingeteilt werden. Zu den artspezifischen Anaphylaktogenen gehören eine Reihe für eine Tierspezies charakteristischer Eiweißarten. Sie sind daran kenntlich, daß sie, in den heterologen Tierkörper parenteral einverleibt, antigen wirken, d. h. die Bildung von Antikörpern auslösen und das betreffende Individuum in den Zustand der aktiven Anaphylaxie versetzen. Die organspezifischen Antigene können auch in dem Individuum bzw. der Art, der sie entstammen, parenteral einverleibt, sensibilisierend wirken. Es ist klar, daß es Eiweißkörper gibt, die beide Eigenschaften besitzen. Nicht alle Organe des Körpers sind geeignet, als Anaphylaktogene in dem Organismus, dessen Teile sie sind, zu wirken, sondern nur in einigen sind bisher solche blutfremden Bestandteile nachgewiesen, die wie artfremde wirken. Es kann aber kein Zweifel bestehen, daß sich mit Linsenssubstanz, Plazentagewebe, Hodengewebe usw. Tiere der gleichen Art gegen diese Gewebe empfindlich machen lassen; man kann diese Anaphylaktogene als spezifische Organ-Sensibilisinogene bezeichnen.

Die Anaphylaktogene sind höchstwahrscheinlich mit den Präzipitinogenen und Lysinogenen von Eiweißcharakter identisch. Die sensibilisierend wirkenden Körper sind primär meist nicht giftig, sie können es allerdings sein. Die Toxine sind von den sensibilisierenden Substanzen insofern völlig verschieden, als sie die Bildung von Antitoxinen hervorrufen und damit Immunität erzeugen. Die Unterschiede zwischen der durch Toxine gesetzten Immunität und der stets zu Überempfindlichkeitserscheinungen führenden Allergie gegenüber dem Eiweiß sind, rein von klinischer Seite betrachtet, so fundamental, daß es schwer erscheinen dürfte, eine Brücke zu schlagen zwischen Anaphylaxie und antitoxischer Immunität.

Dennoch konnte *Friedberger* zeigen, daß mit Hilfe des komplementreichen Meerschweinchen-serums auch aus reinen Toxinen akut tödliche Gifte (Anaphylatoxine) hergestellt werden können, von denen bereits $\frac{1}{20\,000}$ der akut tödlichen Giftdosis genügt, um die Versuchstiere unter anaphylaktischen Erscheinungen zu töten. Die giftneutralisierende Wirkung der

antitoxischen Sera beruht nach *Friedberger* darauf, daß das Toxin durch das Antitoxin in kürzester Zeit über die giftigen Spaltprodukte hinaus in ungiftige Substanzen abgebaut wird, wie es bei den Anaphylatoxinversuchen bei überschüssig vorhandenem Antiserum auch bei primär ungiftigem Eiweiß der Fall zu sein pflegt.

Wenn auch diesen Versuchen ein großes theoretisches Interesse nicht abgesprochen werden kann, so wäre es doch verfrüht, die scharfe Grenze zwischen antitoxischer Immunität und Eiweißanaphylaxie fallen zu lassen. Beispiele für giftig wirkende Substanzen, in denen Toxine und Anaphylaktogene vorhanden sind, sind z. B. Aalserum, Tuberkulin, giftige Bakterien u. a.

Der **anaphylaktische Reaktionskörper** ist bei den sensibilisierten Tieren im Blute frei vorhanden und kann deshalb, wie *Otto* feststellte, mit dem Blute auf frische Tiere übertragen werden, die dann anaphylaktisch werden und sich wie aktiv anaphylaktische verhalten. In gleicher Weise geht der Reaktionskörper auch auf placentarem Wege von der anaphylaktischen Mutter auf das Kind über. Durch Sperma und Milch scheint eine Übertragung nicht möglich zu sein. Der Reaktionskörper ist — wie die meisten Immunkörper — relativ resistent und kann längere Zeit, ohne sich abzuschwächen, auf 56° C erhitzt werden. Für den Nachweis und die Auswertung der Menge der vorhandenen Reaktionskörper eignen sich Meerschweinchen besser als Kaninchen, bei denen andererseits besonders große Mengen von sensibilisierenden Immunkörpern experimentell angehäuft werden können.

Reaktions-
körper.

Was nun die Beziehungen des Reaktionskörpers zu den bekannten Immunsustanzen betrifft, die nach parenteraler Einverleibung von artfremdem Eiweiß entstehen (Präzipitine und Ambozeptoren), so ist es nach den neueren Untersuchungen von *Friedberger*, *Dörr*, *Russ* u. a. kaum mehr zweifelhaft, daß Eiweißpräzipitine und Sensibilisine tatsächlich identisch sind. Ob die Anti-Eiweißambozeptoren und die anaphylaktischen Reaktionskörper identisch sind, ist nach dieser Auffassung fraglich, wenn man nicht auch die Eiweißpräzipitine und Anti-Eiweißambozeptoren identifizieren will. Gewinnt man bei Tieren mit primär toxischen Eiweißkörpern Antikörper, so wirken die anaphylaktischen Reaktionskörper nicht antitoxisch gegen das Gift, sondern sie verbinden sich mit dem Eiweißantigen, das sensibilisierend wirkt, ohne die Toxizität der Eiweißkörper wesentlich zu verändern. Auf die toxischen Stoffe wirken nur Antitoxine, die häufig neben den anaphylaktischen Reaktionskörpern entstehen. Die passive Übertragung der Anaphylaxie gelingt sowohl mit homologem, als heterologem Serum, wobei der Grad der passiv übertragenen Überempfindlichkeit nicht nur vom Gehalt an Reaktionskörpern im betreffenden Serum abhängt, sondern noch vom Gehalt an teils abgebauten, teils nicht abgebauten Antigenresten (*Friedberger*).

Die Übertragung der passiven heterologen Anaphylaxie ist gebunden an die Voraussetzung, daß das Komplement des präparierten Tieres an dem Antigen-Antikörperkomplex anzugreifen befähigt ist. In denjenigen Fällen, in denen diese Voraussetzung nicht zutrifft, wie z. B. bei Übertragung des Säugerpräzipitins auf Vögel oder umgekehrt (das Vogelkomplement wird vom Säugerpräzipitin nicht verankert und

Unterschiede
in der
Sensibilität
ver-
schiedener
Tierarten.

umgekehrt), gelingt es auch nicht, die Anaphylaxie passiv zu übertragen (*Friedberger und Hartoch, Uhlenhuth und Händel*).

Die aktive und passive Anaphylaxie läßt sich keineswegs bei allen Tierarten und auch nicht bei allen Individuen einer und derselben Spezies gleich leicht oder gleich sicher hervorrufen. Die einzelnen Tierarten weisen bezüglich der Leichtigkeit, mit der sie sich sensibilisieren lassen, erhebliche Unterschiede auf. Es läßt sich nach *Dörr* eine Empfindlichkeitsskala aufstellen, die den Menschen und die verschiedenen Tierspezies in folgender Weise klassifizieren würde: Am empfindlichsten ist das Meerschweinchen. Es genügen von manchen Eiweißarten, z. B. nach *Hopkins* und *Pinkus* von kristallisiertem Eieralbumin, schon 0.00000005 g Trockensubstanz, subkutan injiziert, um ein Meerschweinchen so zu sensibilisieren, daß die nach Ablauf der präanaphylaktischen Periode erfolgende intravenöse Injektion der gleichen Substanz den augenblicklichen Tod herbeiführt. Weniger empfindlich, aber dem Meerschweinchen doch nahestehend, ist der Mensch. Dann folgen in einem erheblichen Abstände die übrigen Tiere: Kaninchen, Hammel, Ziege, Pferd, Huhn und Taube. Am schwersten lassen sich Hunde und Mäuse anaphylaktisch machen. Bei Kaltblütern, im besonderen beim Frosch zeigt sich die Anaphylaxie in der Wirkung auf das Herz in Form einer Pulsverlangsamung und zuletzt im Herzstillstand in Diastole (*Friedberger*). Es ergibt sich aus dieser auf zahlreiche Experimente basierten Aufzählung, daß das geeignetste Versuchstier für alle Anaphylaxieversuche das Meerschweinchen ist: es läßt sich nicht nur mit kleinsten Antigenmengen leicht und sicher hochgradig anaphylaktisch machen, sondern es reagiert auch bei intravenöser Reinjektion prompt und gleichmäßig, sodaß es für quantitative Versuche gut zu brauchen ist.

Die Sensibilisierung der Tiere geschieht durch Einverleibung des Anaphylaktogens in das Unterhautzellgewebe, in die Blutbahn, in die Peritonealhöhle oder auf sonst einem parenteralen Wege. Nach Ablauf der präanaphylaktischen Periode, die je nach der Art und Menge des einverleibten Anaphylaktogens und der benutzten Tierart zwischen 8 und 30 Tagen schwankt, wird der Zustand der höchsten Empfindlichkeit erreicht. Ist die Empfindlichkeit bis zu einer bestimmten Höhe gelangt, so hält sie sich oft lange Zeit, ein Jahr und mehr. Eine Sensibilisierung auf enteralem Wege gelingt für gewöhnlich nicht, wenn auch unter forcierten Bedingungen im Tierversuch in gewissen Fällen eine Überempfindlichkeit auf diesem Wege erzielt werden kann. Dagegen scheinen diejenigen Zustände, die wir als „alimentäre Idiosynkrasien“ bezeichnen (s. S. 204) und die von den meisten Autoren als anaphylaktische Erscheinungen gedeutet werden, gerade durch eine Sensibilisierung per os, vielleicht bedingt durch spezifisch funktionelle Störungen des Verdauungsapparates, zustande zu kommen. Die Unmöglichkeit, auf enteralem Wege Tiere mit normalem Darmepithel zu sensibilisieren, erklärt sich durch die bisher nicht widerlegte Annahme, daß den Ort der Umprägung des eingeführten artfremden Nahrungseiweißes in Körper-eiweiß die Darmwand darstellt.

Während zur Sensibilisierung der Tiere nur geringe Mengen Eiweiß notwendig sind, gelingt die Auslösung des Shocks nur durch Reinjektion viel größerer Mengen des Sensibilisinogens. Die minimale toxische oder tödliche Dosis und die kleinste sensibilisierende sind

um das 200- bis 2000fache voneinander quantitativ entfernt. Die Auslösung der Anaphylaxiesymptome gelingt am leichtesten und regelmäßigsten durch intravenöse Injektion; bei dieser Methode ist auch die Dosierung am sichersten. Beim Kaninchen wird die Injektion in die Ohrvene, beim Meerschweinchen in eine der Drosselvenen oder direkt in das Herz vorgenommen.

Kaninchen lassen sich erst durch mehrmalige Injektionen größerer Dosen, weiße Mäuse erst durch mehrmalige intravenöse Einspritzungen (*Ritz*) artfremder Eiweißkörper sensibilisieren, während Meerschweinchen schon nach einmaliger Vorbehandlung in den Zustand hochgradiger Empfindlichkeit gelangen.

Mittelt dieser Vorstellungen und wohlbegründeten Theorien ist es auch möglich geworden, den Mechanismus des **anaphylaktischen Shocks** dadurch näher zu erforschen, daß die Natur des Giftes und seine Wirkung bei verschiedener Applikationsweise studiert wurde, um so womöglich die Wirkung des Giftes auf die verschiedenen Organe festzustellen. Aber ungeachtet der zahlreichen Versuche, die von verschiedener Seite angestellt worden sind, um über den Chemismus des Anaphylaxiegiftes Aufschluß zu erhalten, ist die Frage zurzeit noch als ungelöst zu betrachten. Die Vergiftungserscheinungen, wie sie durch das Pepton, die Kyrine (*Siegfried*), die Protamine und Histone (*Kossel*), das β -Imidazolyläthylamin, das Sekretin, das Methylguanidin u. a. erzeugt werden, bieten zwar in vielen Punkten ein dem akut-anaphylaktischen Shock ähnliches Vergiftungsbild, aber eine Identifizierung dieser verschiedenen Erscheinungen ist nicht statthaft. Nach *Friedberger* handelt es sich um ein Abbauprodukt des Eiweißes, das bisher noch nicht rein dargestellt werden konnte. Das Komplement ruft nach Art eines Fermentes einen Abbau der an sich ungiftigen Eiweißmoleküle hervor, die als Vereinigung von Immuns serum und Antigen zu denken sind. Die aus den ungiftigen Verbindungen erst unter der Einwirkung des Komplementes entstandenen Abbauprodukte sind giftig (Anaphylatoxin). Für die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei dem anaphylaktischen Gift um einen durch Fermentwirkung bedingten Eiweißabbau handelt, sprechen besonders die zahlreichen Arbeiten *Abderhaldens* und seiner Schüler, aus denen hervorgeht, daß bei parenteraler Vorbehandlung mit artfremdem Eiweiß das Plasma einen höheren Gehalt an peptolytischen Fermenten aufweist, als das Plasma von unvorbehandelten Tieren. Auch die Stoffwechselversuche von *Friedemann* und *Isaak*, aus denen hervorgeht, daß der parenterale Eiweißabbau bei mit Eiweiß vorbehandelten Tieren viel schneller vor sich geht als bei unvorbehandelten Kontrolltieren, sprechen für einen fermentativen Prozeß bei den Erscheinungen der Anaphylaxie.

Anaphylaktischer Shock.

In gleicher Richtung zu verwerthen sind schließlich die Beobachtungen von *H. Pfeiffer* über das Auftreten von Spaltprodukten mit Biuretreaktion im Tierorganismus als Folgeerscheinung der Anaphylaxie, die analogen Befunde von *Friedberger* bei der Herstellung des Anaphylatoxins in vitro und die Beobachtungen von *Harstock* und *Sirenskij* über die Anaphylaxie auslösenden Eigenschaften des fermentativ abgebauten Serumeiweißes. Physiologisch bewirkt das Anaphylaxiegift in erster Linie Lähmung der peripheren Vasomotoren und damit eine starke Erweiterung der Eingeweidegefäße, zufolge deren eine starke Blutdrucksenkung eintritt. *Biedl* und *Kraus* führen auf diese Erniedrigung des arteriellen Druckes alle anderen Symptome des anaphylaktischen Shocks zurück, namentlich die Somnolenz, die Dyspnoe, die Krämpfe und das Erbrechen. Neben

dieser Wirkung des Anaphylatoxins, die sich übrigens bei manchen Tierarten auch mit intravenösen Peptoninjektionen fast in genau gleicher Weise erzielen läßt, kommt noch eine andere Giftwirkung auf die peripheren Nerven, welche die Bronchien versorgen, bei dem Bilde des anaphylaktischen Shocks in Frage. *Auer* und *Lewis* führen auf die tetanischen Kontraktionen der Bronchialmuskulatur und die dadurch bedingte Blähung der Lungen die Dyspnoe zurück, die demnach ein Analogon der nach Injektion von Physostigmin und Pilokarpin auftretenden Kurzatmigkeit ist und wie diese bis zum gewissen Grade durch Atropingaben verhütet werden kann. *Kraus* und *Biedl* haben auch anatomische Grundlagen für diese Erscheinungen bei Meerschweinchen, die im anaphylaktischen Shock gestorben waren, gefunden. Diese bestehen in starker Blähung der Lunge infolge Verengung der Bronchien, deren Schleimhaut stark in Falten gelegt war. Von vielen Autoren, namentlich von *H. Pfeiffer* und *Friedberger*, wird auch der rasch erfolgende Temperatursturz als charakteristisch für den anaphylaktischen Shock angesehen. Bei tödlichem anaphylaktischen Shock sinkt die Temperatur innerhalb kurzer Zeit um mehrere Grade, mitunter um 10–13°; erfolgt aber Genesung vom Anfall, so erreicht das Tier bald wieder die normale Temperatur. Der Temperatursturz, dessen große Gesetzmäßigkeit sogar den Vorschlag reifen ließ, ihn als Maßstab für die Größenbestimmung des Shocks zu verwenden, ist aber, wie namentlich *Friedberger* und *Mita* zeigten, nur eine Art der anaphylaktischen Temperaturreaktion (psychogene Reaktion). Durch Herabgehen mit der Reinjektionsdosis gelangt man über die die Temperatur unbeeinflusst lassenden Dosen zu denjenigen Mengen, die eine temperaturerhöhende Wirkung ausüben (pyrogene Reaktion). Die hierzu erforderlichen Mengen sind so klein (nach *Friedberger* beim Meerschweinchen 0.0000001 ccm Serum), daß man die anaphylaktische Temperatursteigerung wohl als die feinste biologische Reaktion auffassen kann. Auch werden als weitere spezifische Kennzeichen der Serumüberempfindlichkeit eine Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes und eine durch Verschwinden der polynukleären Zellen bedingte Leukopenie betrachtet.

Der anaphylaktische Shock führt, wenn die Dosis des erzeugten Giftes groß genug ist, den Tod der Tiere unter charakteristischen Erscheinungen akut herbei. Ganz kurze Zeit nach der Injektion, oft blitzartig, zeigen die Tiere hochgradige Erregung; sie laufen mit höchster Unruhe hin und her, machen krampfartige Sprünge, fallen dann auf die Seite, lassen Kot und Urin, verfallen in Krämpfe, die auch die Atemmuskeln ergreifen, und erliegen unter Schwinden des Bewußtseins mit starker Dyspnoe dem Anfall. Tiere, die den akuten Anfall überstanden haben, bleiben oft noch lange teilnahmslos und gehen dann ein, können sich aber auch ganz plötzlich wieder erholen. Wenn eine nicht tödliche Menge des Anaphylatoxins erzeugt wurde, so sind die Symptome weniger stürmisch. Das Erregungsstadium ist geringfügiger und geht nicht in Krämpfe, sondern in einen Zustand der Mattigkeit über, in dem die Tiere oft stundenlang teilnahmslos liegen. Nach diesem Depressionszustand erfolgt indessen eine rasche Genesung, ohne daß die Tiere Schädigungen zurückbehalten.

Natur des
Anaphylatoxins.

Besondere Besprechung verdienen noch die Versuche, welche zur Analysierung der Natur des Anaphylatoxins angestellt sind. *Kraus* und *Biedl* nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß in Mischungen von Eiweiß mit dem zugehörigen Antikörper proteolytisch wirkende Fermente zur Wirkung gelangen. Denn in solchen Gemischen treten ungerinnbare Eiweißspaltprodukte auf, die sich in Mischungen heterologer Sera nicht finden. Die Annahme, daß es sich bei dem Anaphylatoxin vielleicht auch um ein solches Spaltungsprodukt des Eiweißes handelt, wird nicht unwesentlich gestützt durch die mit Peptoninjektionen erzielten Vergiftungserscheinungen. Es wurde bereits erwähnt, daß gewisse Peptonarten, intravenös einverleibt, ein dem anaphylaktischen

Shock sehr ähnliches Vergiftungsbild erzeugen und die Eigenschaft haben, bei sensibilisierten Hunden eine nicht spezifische Anti-Anaphylaxie gegen die Reinjektion von artfremdem Eiweiß hervorzurufen. Umgekehrt werden Tiere, die den anaphylaktischen Shock überstanden haben, gegen die Giftwirkungen des Peptons ziemlich unempfindlich. Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß Pepton und Anaphylatoxin physiologisch ähnlich wirkende Körper sind, und daß das anaphylaktische Gift, wie bereits oben ausgeführt, als ein Abbauprodukt des Eiweißes zu betrachten ist. Das eine, in den Peptonen enthalten, entsteht bei der peptischen Eiweißverdauung, während das andere, das Anaphylatoxin, bei der Bindung von Reaktionskörper und Antigen durch das nach Art eines Fermentes wirkende Komplement erzeugt wird.

In neuerer Zeit hat man allerdings auch in anderer Weise versucht, den Vorgang der Anaphylatoxinbildung zu erklären. Nach *Sachs* und *Ritz* handelt es sich bei der Anaphylatoxinbildung nicht um einen Antigenabbau, sondern um eine physikalische Einwirkung des Substrats (Bakterien, Präzipitate usw.) auf das aktive Serum. Eine funktionelle Mitwirkung eines Antikörpers bei der Anaphylatoxinbildung anzunehmen, ist nach dieser physikalischen Theorie überflüssig. Es wird so verständlich, daß die Anaphylatoxinbildung durch Bakterien schon mit dem normalen Meer-schweinchenserum gelingt. Die Bakterien haben bereits an und für sich die geeignete physikalische Beschaffenheit, um auf das Serum physikalisch (Globulinfällung) einzuwirken. Bei anderen Antigenen ist aber erst die Veränderung durch Antikörperwirkung erforderlich, um in Gestalt der Präzipitate die geeigneten physikalischen Kräfte hervorzurufen. Dieser von *Sachs* vertretenen physikalischen Betrachtungsweise sind eine Reihe von Autoren, insbesondere *Doerr*, *Bordet*, *Hirschfeld* und *Klinger*, *P. Schmidt* u. a. gefolgt. Ob die Ursache der Giftigkeit dabei in präformierten Giftstoffen oder in einem sekundären, unspezifischen autolytischen Eiweißabbau oder in einer einfachen physikalischen Serumveränderung, an der unter Umständen auch Bestandteile des Substrats teilnehmen können, besteht, darüber sind verschiedene Meinungen geäußert worden. Übereinstimmung besteht aber unter den Anhängern der physikalischen Theorie darin, daß die Ursache der Anaphylatoxinbildung primär in einem physikalischen Einfluß des Substrats auf das aktive Serum im Sinne einer Globulinfällung bzw. einer Globulinveränderung besteht. Versuche von *Bordet* über die Anaphylatoxinbildung durch Agar und von *Sachs* und *Nathan* über Anaphylatoxinbildung durch Stärke und Inulin scheinen die physikalische Theorie zu stützen. Insbesondere ist nach *Sachs* und *Nathan* die Anaphylatoxinbildung durch Stärke und Inulin in ausgesprochener Weise vom Zustande dieser Polysaccharide abhängig. Die Beweiskraft dieser Versuche im Sinne der Anaphylatoxinbildung wird allerdings von *Friedberger* noch bestritten. Wenn sie sich bestätigt, so wäre damit die Richtigkeit der physikalischen Theorie der Anaphylatoxinbildung experimentell einwandfrei erwiesen.

Es würde sich dann auch für die aktive Anaphylaxie ein entsprechender Wirkungsmechanismus ergeben können. Man braucht dabei Eiweißabbauprodukten eine Bedeutung, insbesondere für den protrahierten Verlauf der Anaphylaxie, nicht abzuspüren. Sie würden ihre Entstehung aber einem unspezifischen Eiweißabbau verdanken.

Veränderungen im intrazellulären Stoffwechsel bei der Sensibilisierung haben die Untersuchungen von *Pick* und *Hashimoto* dargetan. Sie äußern sich einerseits in einer Steigerung des autolytischen Leberzerfalls infolge der Sensibilisierung, andererseits in einer Hemmung der Leberautolyse als Folge der Reinjektion. Im übrigen ist auch die Frage, ob bei der Anaphylaxie die die Shockwirkung auslösende Antigen-Antikörperreaktion humoral oder intrazellulär stattfindet, keineswegs restlos gelöst. Neuere Untersuchungen von *Weil*, *Schulz*, *Coca* und *Dale* haben die Beteiligung von zellulären Vorgängen beim Zustandekommen der Anaphylaxie von neuem zum Gegenstand der Diskussion gemacht.

Praktische Verwendung können die Erscheinungen der Anaphylaxie bei der experimentellen Identifizierung von Eiweiß finden, und zwar hauptsächlich in Ergänzung der Präzipitinreaktion da, wo

Praktische
und
theoretische
Bedeutung.

nicht genügende Mengen von Antigen für die Präzipitation zur Verfügung stehen oder wo die präzipitable Substanz durch Fäulnis oder sonstige Schädigungen schon so verändert ist, daß genügend starke Präzipitate nicht mehr zu erwarten sind. Es gibt auch Eiweiß-Antigene, mit denen sich schwer hochwertig präzipitierende Sera herstellen lassen. In solchen Fällen kann die Überempfindlichkeitsprobe zur Ergänzung der anderen Proben (Präzipitation oder Komplementablenkung) herangezogen werden.

Für theoretische Forschungen über die Eiweißzusammensetzung und den Abbau des Eiweißmoleküls durch die verschiedensten Eingriffe ist die Anaphylaxie allem Anschein nach berufen, weitgehende Klärung schwebender Probleme zu liefern. Auch zur Klärung ätiologisch bisher dunkler Krankheitsbilder, wie der Eklampsie, scheint das Studium der Anaphylaxie Wegweiser zu geben. Manche Autoren haben die Eklampsie wegen ihrer großen Ähnlichkeit mit dem anaphylaktischen Shock direkt als solchen aufgefaßt. Es bedarf indessen noch weiterer Studien, ehe ein endgültiges Urteil über diese Frage abgegeben werden kann.

Die sogen.
Serum-
krankheit.

Im Lichte der hier mitgeteilten Forschungsergebnisse sind die Symptome der sogenannten „Serumkrankheit“ beim Menschen, der durch einmalige parenterale Einverleibung von Serum gegen dieses anaphylaktisch geworden ist und dann bei erneuter Injektion mit Krankheitserscheinungen reagiert, leicht verständlich.

Die Erscheinungen der **Serumkrankheit** erstmalig Injizierter pflegen bei etwa 10—15% zwischen dem 8. und 12. Tage einzusetzen. Die Dosis des Serums und seine Qualität haben keinen Einfluß auf die Dauer der Inkubation. Die Krankheit beginnt mit Ausbruch kleiner juckender urtikariaartiger Effloreszenzen in der Umgebung der geröteten Injektionsstelle, die sich bald über den ganzen Körper, oft symmetrisch, ausbreiten. Die Quaddeln sind meist nicht sehr beständig; sie bleiben oft nur Stunden bestehen, können aber auch tagelang persistieren. Dieses Serumexanthem ist eine der häufigsten Erscheinungen der Serumkrankheit. Zu ihm gesellen sich im weiteren Verlaufe meist Fieber, Drüsenschwellungen und Ödeme. Auch die Ödeme sind eines der konstantesten Symptome. Während ihres Auftretens steigt das Körpergewicht, wie *v. Pirquet* durch sorgfältige Wägungen feststellte, erheblich, um mit ihrem Zurückgehen gleichfalls wieder zu sinken. Die Nierenfunktion ist dabei nur selten gestört, und ebenso selten dementsprechend das Vorkommen von Eiweiß im Urin. Die Temperaturen tragen im Beginn der Erkrankung meist den Charakter eines intermittierenden, im weiteren Verlaufe den eines remittierenden Fiebers. Der Abfall der Temperatur geschieht meist lytisch. Treten Gelenkschmerzen auf, so beeinflussen sie das Allgemeinbefinden stets stark. Wenn die Exantheme eine mehr diffuse Rötung der Haut zur Folge haben, kann die Differentialdiagnose zwischen Serumexanthem und Scharlach in Frage kommen. Bei der Serumkrankheit fehlen zum Unterschiede von Scharlach die Schleimhauterscheinungen im Rachen. Für Serumkrankheit spricht außerdem das Auftreten lokaler Effloreszenzen an den Gliedmaßen und regionaler Drüsenschwellungen. Auch eine Leukopenie, bedingt im wesentlichen durch eine Abnahme der polynukleären Zellen, und gewisse Veränderungen am morphologischen Blutbild der Lymphozytenreihe sind recht häufige Begleiterscheinungen der Serumkrankheit. In gleicher Weise

soll auch eine Komplementverarmung bestehen, die bis zum Abklingen der Erscheinungen anhält (*Francioni*).

Bei den Reinjizierten treten die genannten Erscheinungen, namentlich das Exanthem und Ödem, oft nur wenige Stunden nach der Serumeinspritzung und dann in stürmischer Weise auf. Es ist also nicht nur die Inkubationszeit verkürzt, sondern die Reaktion ist auch eine verstärkte, rascher verlaufende. Diese sofortige verstärkte Reaktion findet sich nach *v. Pirquet* vor allem dann, wenn die Reinjektion 3 bis 8 Wochen nach der Einspritzung großer Dosen von Serum erfolgt. Hier haben wir es mit einem akut-anaphylaktischen Shock zu tun, worauf auch die sonstigen Symptome, Schwindel, Herzschwäche, Unruhe und Exzitationszustände, gefolgt von Schwäche und leichter Benommenheit, hindeuten.

Für den Praktiker ergibt sich daraus die Pflicht, Patienten, die früher schon einmal mit Serum behandelt waren, bei der Notwendigkeit einer erneuten Serumanwendung (z. B. bei Diphtherie) auf den Eintritt stärkerer Reaktionserscheinungen aufmerksam zu machen und eventuell durch geeignete Hilfsmittel bedrohlicheren Erscheinungen, z. B. Herzschwäche, vorzubeugen. Die Serumkrankheit auf Grund der Tierversuche als eine große Gefahr für Reinjizierte hinzustellen, wäre verkehrt, denn unglücklich verlaufene Fälle beim Menschen, die mit Sicherheit auf die Seruminjektion zurückzuführen wären, sind bis jetzt trotz Verwendung großer Serummengen, wie sie z. B. bei Benutzung des Streptokokkenserums notwendig sind, nur äußerst selten vorgekommen. Größte Vorsicht ist allerdings für die intravenösen Seruminjektionen bei einer erforderlichen Reinjektion geboten.

*Lehren für
die Praxis.*

Die Behandlung der Serumkrankheit, gleichgültig, ob es sich um zum ersten oder zweiten Male Injizierte handelt, kann natürlich nur eine symptomatische sein. Es kommt in erster Linie die Anwendung von Medikamenten (z. B. in Salbenform) in Frage, die den Juckreiz und die Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle und der Drüsen herabzusetzen geeignet sind. Sehr günstig sollen vielfach Dauerbäder der Extremitäten und bei höherem Fieber kalte Packungen wirken.

Die wesentliche **Prophylaxe der Serumkrankheit** wird darauf gerichtet sein müssen, das Serum in möglichst kleinen Mengen zu verwenden. Die Diphtheriesera werden heutzutage fast überall (*Höchster Farbwerke, Behringwerke, Schering, Merck, Rüte-Enoch, Sächsisches Serumwerk* in Deutschland, *Schweizer Seruminstitut* in Bern, *Bakt. Laboratorium Blumenthal* in Moskau, *Parke, Davis & Co.* in den Vereinigten Staaten von Nordamerika) so hochwertig hergestellt, daß die Heildosis selbst für schwere Fälle (1000—2000 I.-E.) in $2\frac{1}{2}$ —6 ccm enthalten ist. Die Verwendung allzu frischen Serums ist deshalb nicht erwünscht, weil ein Teil der hier in Betracht kommenden Eiweißkörper durch das Lagern nach 1—2 Monaten zugrunde geht. Es findet ein Abbau der Anaphylaktogene im flüssigen Serum statt, von denen nach 3—4monatigem Lagern des Serums unverändert nur noch verhältnismäßig geringe Mengen vorhanden sind. Auch Erwärmung des Serums auf 55—58° führt zu einer Veränderung der Anaphylaktogene im Sinne einer Abschwächung. Ein Urteil über die von verschiedener Seite angegebene präventive Wirkung der Calciumsalze läßt sich zurzeit noch nicht abgeben.

*Prophylaxe
der Serum-
krankheit.*

Trotzdem wir über ein wirksames Mittel zur Verhütung der Serumkrankheit noch nicht verfügen, wird sich doch kein Therapeut heutzutage durch die geschilderten Nebenwirkungen des Serums veranlaßt sehen, die heilsamen Wirkungen der Serumtherapie unausgenutzt zu lassen, denn schwere Krankheitserscheinungen sind selbst bei sehr großen subkutanen Serumdosen nur sehr selten, und die ganz vereinzelt dastehenden ungünstig verlaufenen Fälle, die mit Sicherheit auf die Seruminjektion zurückzuführen sind, hätten sich bei Beachtung der nötigen, heute bereits bekannten Vorsichtsmaßregeln wahrscheinlich vermeiden lassen. Die Serumkrankheit ist eine vorübergehende, oft allerdings unangenehme Reaktion des Körpers, die indessen nie bleibende Organschädigungen hinterläßt. Bei intravenösen Seruminjektionen oder in solchen Fällen, wo während der letzten 1—2 Jahre Serum der gleichen Tierart einem Menschen injiziert wurde, kann man nach dem Vorschlage von *Besredka*, *Neufeld* u. a. zunächst ein Anfangsstadium der Anti-Anaphylaxie zu setzen versuchen, indem man der eigentlichen Injektion des Heilserums eine subkutane Einverleibung geringer Serumdosen (z. B. $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{2}$ cm) vorangehen läßt. Durch das präventiv injizierte Serum sollen allmählich die Reaktionskörper aufgebraucht werden, sodaß die nachfolgende Einverleibung größerer Serummengen nur wenige oder gar keine Reaktionskörper im Organismus vorfindet. Dasselbe Resultat soll nach dem Vorschlage von *Friedberger* und *Dörr* erzielt werden können, wenn man die zu injizierende Serummenge durch sehr langsame Injektion gewissermaßen fraktioniert verabreicht. Im Tierexperiment gelingt es auf diese Art sogar beim hochempfindlichen Meerschweinchen, ohne Schädigung Serummengen intravenös einzuführen, die bis zur 10fach tödlichen Dosis reichen. Auch die Verwendung von Heilseris, die von anderen Tierarten (Esel, Hammel u. a.) gewonnen sind, als es gewöhnlich der Fall ist, ist verschiedentlich zur Vermeidung der Anaphylaxiegefahr für Reinjektionen empfohlen worden.

Kurzer Besprechung bedarf noch die Beobachtung, daß außer bestimmten Normalseris — s. S. 204 — auch gewisse Antisera, besonders die an Kaninchen erzeugten Antihammelblutsera, in inaktiviertem Zustande bei intravenöser Injektion für Meerschweinchen toxisch sind. Als Ursache dieser Giftigkeit nimmt man auf Grund der Untersuchungen von *Forssman*, *Sachs* und *Dörr* u. a. eine Rezeptorengemeinschaft zwischen den hämolytischen Hammelblutambozeptoren und den Meerschweinchenorganen an, d. h. die Zuführung des Antiserums soll giftig wirken, weil der Meerschweinchenorganismus auf die Hammelblutambozeptoren passende Antigene enthält. Nach *Friedberger* geht die Giftigkeit nicht dem Antikörpergehalt des Antiserums parallel. Er vertritt die Ansicht, daß außer den Antikörpern mehr oder weniger abgebaute Antigenreste die toxischen Wirkungen bedingen.

Literatur.

- Dörr*, Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 2, 1913.
Arthus, La séro-anaphylaxie du lapin. — La séro-anaphylaxie du chien. Compt. rend. Acad. Sciences, T. 148, Fasc. 15.
Friedemann, Über die Kriterien des anaphylaktischen Zustandes. Zeitschr. Immunitätsforschung, Bd. 2.

- Richet*, De l'anaphylaxie et des toxogénines. Ann. de l'Institut Pasteur, T. 22.
- R. Otto*, Über Anaphylaxie und Serumkrankheit, im besonderen über experimentelle Serumüberempfindlichkeit. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle* und *Wassermann*, 1. Aufl., Ergänzt.-Bd. 2, Jena, Gustav Fischer, 1908. — Die Gefahr der Reinjektion von Heilserum. Therapie der Gegenwart, 1908, Heft 1.
- v. Pirquet*, Allergie. Berlin, Jul. Springer, 1907.
- Kraus* u. *Biedl*, *Dörr*, *Friedemann*, *Friedberger*, Bericht über die 4. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Berlin 1910, Zentralbl. f. Bakteriologie, Referate, Bd. 47, Beiheft.
- v. Pirquet* u. *Schick*, Die Serumkrankheit. Wien, Deuticke, 1905.
- Sobernheim*, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*, Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, 1909.
- Friedberger*, Die Anaphylaxie. Spez. Pathologie u. Therapie innerer Krankh., herausgeg. von *Fr. Kraus* u. *Th. Brugsch*. Bd. 2, 1917.
- Sachs*, Münch. med. Wochenschr., 1916, Nr. 39; Berl. klin. Wochenschr., 1916, Nr. 52.
- Sachs* u. *Ritz*, Berl. klin. Wochenschr., 1911.
- Sachs* u. *Nathan*, Ebenda, 1914.
-

Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik.

I. Methodik der Agglutinationsversuche.

Quantitativ-
Agglutina-
tions-
versuch.

Die von *Pfeiffer* und *Kolle* angegebene Methodik der Agglutinationsreaktion ist folgende:

Durch gleichmäßige Vermischung mit frisch bereiteter, behufs völliger Klärung zweimal durch gehärtete Filter filtrierter 0·8proz. Kochsalzlösung werden in kleinen, graduierten, sterilen Meßzylindern eine Verdünnung von 1 : 10 und, von dieser ausgehend, weitere Verdünnungen des Serums hergestellt. Wenn z. B. in einem neuen Meßzylinder 1 *ccm* der 10fachen Verdünnung mit 9 *ccm* Kochsalzlösung gut vermischt wird, erhält man eine Verdünnung 1 : 100, 1 *ccm* der letzteren mit 4 *ccm* Kochsalzlösung aufgefüllt und gut durchgemischt, ergibt eine 500fache Verdünnung usw. Man gießt nun aus den einzelnen signierten Meßzylindern je 1 *ccm* in ein steriles Reagenzglas und hat dann, je nachdem es für nötig erachtet wird, eine kleinere oder größere fortlaufende Reihe von Verdünnungen, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 und eventuell so weiter. Man arbeitet also stets mit den gleichen Flüssigkeitsmengen, die nur verschiedene, genau bestimmte Mengen des spezifischen Serums enthalten. In jedem dieser Röhrchen wird nunmehr die gleiche Menge 18stündiger Agarkulturmasse an der Wand fein verrieben, allmählich in die Flüssigkeit hinabgeschwemmt und durch Schütteln gleichmäßig verteilt, sodaß eine ganz homogene, von Bröckelchen freie Aufschwemmung entsteht. Man benutzt hierzu nach *R. Pfeiffers* Vorgang Platinösen, die man sich selber so eicht, daß sie 2 *mg* Kulturmasse fassen.

Die Möglichkeit, daß auf diese Weise stets gleiche Kulturmengen eingesät werden, kann zwar auf den ersten Blick angezweifelt werden, doch ist die „Normalöse“, wie zahlreiche Messungen und Wägungen ergeben haben, ein viel konstanteres Maß, als man von vornherein glauben möchte. Wenn man auf die Methode eingeübt ist und stets Ösen von gleich starkem Platindraht verwendet, die sich mit Hilfe eines Ösenmaßstabes (nach *Czaplewski*) leicht gleichmäßig herstellen lassen, so sind jedenfalls die Schwankungen des Fassungsvermögens so unbedeutend, daß sie als wesentliche Fehlerquellen nicht in Betracht kommen. Die Genauigkeit des beschriebenen Verfahrens ist oft ausprobiert worden dadurch, daß verschiedene Arbeiter die Wirksamkeit desselben Serums genau

austitrierten: fast stets haben die Resultate bis auf Bruchteile eines Milligramms genau übereingestimmt.

Die Röhrchen mit den Serum-Kultur-Aufschwemmungen werden nun für eine bestimmte Zeit in den Thermostat bei 37° C oder 50° C (vgl. S. 181) gesetzt und nach Ablauf dieser Frist untersucht. Man soll dabei die Flüssigkeit, die sich in dem schräg gehaltenen Reagenzglas in dünner Schicht ausbreitet, mit bloßem Auge oder höchstens durch schwache Lupenvergrößerung betrachten, zweckmäßig von unten nach oben gegen das von der Zimmerdecke reflektierte Tageslicht sehend.

Anstatt in jedem Röhrchen die mit der Normalöse abgemessene Kulturmenge einzeln zu verreiben, kann man auch von einer homogenen Aufschwemmung der Bakterien gleiche Mengen mittelst einer Pipette dem Inhalt der einzelnen Röhrchen zufügen. Dieses Verfahren wird namentlich dann häufig angewendet, wenn in einem Laboratorium öfters zu gleicher Zeit verschiedene Sera den gleichen Bakterienarten gegenüber zu prüfen sind, z. B. in Typhusuntersuchungsanstalten. Die mit der Kulturaufschwemmung übertragene Flüssigkeitsmenge muß in diesem Falle naturgemäß bei der Feststellung der Serumkonzentration in den einzelnen Röhrchen berücksichtigt werden. Vorbedingung für einwandfreie Resultate bei diesem Verfahren ist die Verwendung einer Aufschwemmung, die keinerlei Bakterienklümpchen enthält, also durchaus homogen ist. Man kann Agarkulturaufschwemmungen in Kochsalzlösung oder, was weniger empfehlenswert ist, in Bouillon verwenden oder aber Bouillonkulturen. Durch längeres Schütteln wird man eine gleichmäßige Verteilung in der Suspension erreichen. Es empfiehlt sich aber in jedem Falle, sich vor der Verwendung davon zu überzeugen, daß Bakterienklümpchen in der Aufschwemmung nicht vorhanden sind.

Da abgetötete Bakterien die Agglutinationsreaktion ebenso geben wie lebende, werden häufig abgetötete Kulturen oder Kulturaufschwemmungen für die hier in Frage stehenden Zwecke benutzt. So empfiehlt *Proescher* für die Untersuchung des Serums Typhuskranker Typhusbouillonkultur, die nach 1tägigem Wachstum bei 37° durch Zugabe von 1 Teil Formalin (40proz. Formaldehydlösung) auf 100 Teile Typhusbouillon abgetötet wird. Die Formalin-Typhusbouillon bleibt in einem hohen Meßzylinder 2 Tage bei 37° stehen. Dabei bildet sich ein Bodensatz von Teilen, die bei der Agglutinationsprüfung nur störend sein würden. Es wird deshalb nur die von diesem Bodensatz abgegossene Formalin-Typhusbouillon verwendet, die sich im Eisschrank wochenlang gebrauchsfähig erhält und vor jedem Gebrauch durchgeschüttelt wird.

In ähnlicher Weise kann man sich auch brauchbare Aufschwemmungen anderer Bakterienarten, sofern sich diese gut suspendieren lassen und in Bouillon nicht von Haus aus in Haufen- oder Kettenform wachsen, herstellen. Es kommt dabei aber viel auf die Zusammensetzung des Nährbodens und das Alter der Kultur an. Daß die Dichte der verwendeten Aufschwemmungen immer die gleiche sein muß, bedarf kaum der Erwähnung, denn nur wenn Agglutinin und agglutinable Substanz stets im richtigen Verhältnis zueinander stehen, können gleichmäßige und mit den Resultaten anderer Versuche vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

Sehr beliebt für die Ermittlung des Agglutiningehaltes eines Serums ist auch eine von *Neisser* angegebene Agglutinationsmethode. Sie wird folgendermaßen ausgeführt: Man stellt sich mit physiologischer Koch-

salzlösung eine 10fache Verdünnung des Serums her und füllt von ihr in Nr. I und II mehrerer bereitgestellter Reagenzröhrchen je $\frac{1}{2}$ ccm. In Röhrchen Nr. II, III, IV usf. verbringt man dann je $\frac{1}{2}$ ccm Kochsalzlösung. Nun wird der Inhalt des Röhrchens II gut durchmischt und von ihm $\frac{1}{2}$ ccm in Röhrchen III, aus dem gut durchmischten Inhalt des Röhrchens III $\frac{1}{2}$ ccm in Röhrchen IV, aus diesem wieder $\frac{1}{2}$ ccm in Röhrchen V usw. übertragen. Wenn nunmehr noch in jedes einzelne Röhrchen $\frac{1}{2}$ ccm Kulturaufschwemmung (z. B. Formalin-Typhusbouillon nach Proescher) übertragen und mit den Serumverdünnungen sorgfältig vermischt wird, dann hat man in Röhrchen I 1 ccm einer 20fachen, in Röhrchen II 1 ccm einer 40fachen, in Röhrchen III 1 ccm einer 80fachen, in Röhrchen IV 1 ccm einer 160fachen Verdünnung des zu prüfenden Serums usw. mit stets gleicher Kulturmenge. Der Inhalt der einzelnen Röhrchen wird dann in Blockschälchen ausgegossen und bei schwacher (ungefähr 50facher) Vergrößerung beobachtet.

Die Zeit, in der die Reaktion vor sich geht, ist nicht für alle Bakterienarten gleich: bei beweglichen Bakterien tritt die Zusammenballung schneller ein als bei unbeweglichen Arten. Bei Ruhrbazillen und Meningokokken z. B. beurteilt man den Erfolg der Agglutinationsversuche zweckmäßig erst nach 24stündiger Einwirkung des Serums bei 37° C, während bei Cholera vibrios bereits nach 1 Stunde der Ausfall der Reaktion entschieden werden kann. Bei unbeweglichen Bakterien kann der Eintritt der Reaktion beschleunigt werden, wenn durch vorsichtiges Hin- und Herbewegen der Aufschwemmungen die Bakterien miteinander in nähere Berührung gebracht werden. Die Reaktion ist dann als positiv anzusehen, wenn sich deutliche Häufchenbildung nachweisen läßt. Nach längerem Stehen sinken die Bakterienklumpchen zu Boden und lassen die über ihnen befindliche Flüssigkeit klar. Bei unbeweglichen Bakterienarten bildet sich nach längerer Zeit auch in den Kontrollröhrchen (s. u.) ein Bodensatz; dieser letztere löst sich jedoch beim Umschütteln wieder zu einer homogenen Aufschwemmung auf und unterscheidet sich dadurch deutlich von demjenigen agglutinierten Bakterienhäufchen, welches letztere auch bei kräftigem Schütteln als solche erhalten bleiben.

Die Prüfung einer größeren Anzahl verschiedener Verdünnungen (Skala) ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil frische hochwertige Immunsera von Menschen und Tieren in stärkeren Konzentrationen mitunter nicht agglutinierend wirken. Es kann beispielsweise ein Typhusserum, das einen Titer von 1 : 20 000 hat, bei 1 : 20 und 1 : 50 wirkungslos sein. Das Auftreten derartiger „Hemmungszonen“ ist so zu erklären, daß in frischen Seris besondere thermolabile Körper vorhanden sind, die eine stärkere Avidität zu den Bakterienrezeptoren haben als die Agglutinine, sich an die agglutinable Substanz verankern und so die Bindung der Agglutinine verhindern. Bei stärkeren Verdünnungen fällt die störende Wirkung dieser Körper fort, weil sie in diesen in größerer Menge nicht mehr vorhanden sind. Die Annahme einiger Autoren, daß es sich um bakteriolytische Wirkungen der starken Serumkonzentrationen handle, welche die Agglutinationswirkungen verhinderten, ist irrig.

Die richtige Agglutination ist ein fortschreitender Prozeß, d. h. die Häufchenbildung nimmt im Verlaufe einer gewissen Zeit an Intensität zu. Ferner ist die Intensität der Agglutination natürlich abhängig von der Serumkonzentration. Man soll sich daher niemals auf die Unter-

suchung nur einer Serumverdünnung beschränken, sondern soll immer eine zusammenhängende Reihe von Verdünnungen bis zu dem Grenzwert des Serums hin prüfen. Man wird dann finden, daß die Häufchenbildung z. B. bei 1:50 stärker ist als bei 1:100, und daß die Häufchen dann immer feiner werden, bis sich jenseits der Titergrenze solche überhaupt nicht mehr feststellen lassen.

Als ein sehr brauchbarer Apparat zur Beobachtung des Agglutinationsphänomens hat sich das Agglutinoskop von *Kuhn* und *Woithe* bewährt, in dem bei schwacher Lupenvergrößerung die auf dunklem Grunde weiß erscheinenden Flocken besonders gut zu erkennen sind.

Die mikroskopische Beurteilung der Agglutinationsreaktion ist für Zwecke der Praxis weniger empfehlenswert als die makroskopische, da bei ihr dem subjektiven Urteil des Einzelnen schon ein größerer Spielraum bleibt. Sie darf, wenn sie geübt wird, nur mit der schwachen Vergrößerung benutzt werden. Der Gebrauch der Ölimmersion ist für diese Zwecke durchaus zu verwerfen.

Vorbedingung für beweisende Agglutinationsversuche mit Tierimmunseris ist vor allem die Verwendung eines hochwertigen Serums, das im allgemeinen mindestens einen Titer von 1:1000 haben soll, d. h. von dem 1 mg, verteilt in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung, genügen soll, um eine Normalöse (= 2 mg) 18stündiger Agarkulturmasse zur Agglutination zu bringen.

Zum einwandfreien Nachweis einer spezifischen Agglutination durch derartige Sera sind weiterhin gewisse **Kontrollproben** unerlässlich. Zunächst ist:

Kontrollproben.

1. zu beweisen, daß nicht normales Serum der gleichen Tierart, von der das spezifische Immunserum gewonnen wurde, ebenfalls in höherem Grade auf die zu untersuchende Kultur agglutinierend wirkt. Man nimmt dazu gewöhnlich eine Konzentration des normalen Serums, die, je nach der Wertigkeit des Immunserums, 10- oder 100fach stärker ist als die letzte wirksame Verdünnung des letzteren; also bei Verwendung eines Typhus-Kaninchenserums vom Titer 1:2000 darf eine Verdünnung 1:200 normalen Kaninchenserums nicht agglutinierend wirken, oder z. B. gegenüber einem positiven Ausfall der Reaktion durch 1:20 000 Cholera-Pferdeserum muß eine 200fache Verdünnung normalen Pferdeserums wirkungslos sein;

2. ist zu zeigen, daß die Verdünnungsflüssigkeit, also die 0·8proz. Kochsalzlösung, für die Agglutination indifferent ist. Kulturen, die lange Zeit in Laboratorien immer nur auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet wurden, werden nämlich mitunter schon in physiologischer Kochsalzlösung zusammengeballt, doch hat dieser Vorgang mit der echten Agglutination natürlich nichts zu tun (sogenannte „Pseudoagglutination“);

3. ist schließlich eine Kontrolle anzusetzen, die beweist, daß das gebrauchte Immunserum auch wirklich spezifische Wirkung hat und eine bekannte Kultur derjenigen Bakterienart, mit der es hergestellt wurde, bis zu den vorgeschriebenen Verdünnungen hin typisch agglutiniert.

Neben der quantitativen Bestimmung der Agglutinabilität ist noch die sogenannte „**orientierende Agglutinationsprobe**“ zu erwähnen. Hier wird in je einem Tröpfchen zweier verschiedener, der Titergrenze nicht allzufern liegender Serumverdünnungen mit der Spitze der Platinnadel ein kleiner Bruchteil der isolierten Kolonie gleichmäßig verteilt. Wenn das Agglutinationsphänomen nicht alsbald nach dem Verreiben

„Orientierende“
Agglutinationsprobe.

deutlich in Erscheinung tritt, werden die Tröpfchen in einem hohlen Objektträger eingeschlossen und für 20 Minuten in den Thermostaten verbracht. Das Urteil wird durch Betrachtung bei Lupenvergrößerung oder höchstens unter Anwendung einer schwachen Vergrößerung des Mikroskops gefällt. Auch hier sind natürlich die erwähnten Kontrollproben anzustellen. Dieses Verfahren dient, wie schon sein Name ausdrückt, in erster Linie zur Orientierung und wird benutzt, um auf den mit dem Untersuchungsmaterial beschickten Agarplatten diejenigen isolierten Kolonien herauszufinden, die man als „verdächtig“ zur Anlegung von Reinkulturen und weiterer Differenzierung abzuimpfen hat. Nur dann, wenn das Resultat über allem Zweifel erhaben ist, kann dem Ausfall der orientierenden Agglutinationsprobe Bedeutung beigemessen werden. Ein endgültiges Urteil aber darf, namentlich wenn es sich um die Diagnose erster Fälle, z. B. bei Cholera oder Pest, handelt, erst nach der quantitativen Bestimmung der Agglutinabilität der Reinkultur, die aus dem Rest jener isolierten Kolonie gewonnen wurde, abgegeben werden.

II. Untersuchung mittelst spezifischer Bakteriolyse.

Die Prüfung eines Serums auf spezifisch bakteriolytische Wirkungen geschieht entweder im Tierversuch (nach *Pfeiffer*) oder in vitro nach der von *Ehrlich* und seinen Schülern ausgearbeiteten Methode. Die letztere gibt, wie von vornherein bemerkt sein mag, bei weitem nicht so gleichmäßige Resultate, wie der Tierversuch. Zudem erfordert der bakterizide Reagenzglasversuch peinlichst steriles Arbeiten und eine gewisse Übung, wenn anders gleichmäßige und einwandfreie Ergebnisse erzielt werden sollen.

*Pfeiffer-
scher
Versuch.*

Die Methodik des sogenannten „*Pfeifferschen Versuches*“ ist folgende:

Die Verdünnungen des Serums — nehmen wir als Beispiel ein Cholera-Kaninchenserum mit einem Titer von 1:10000 — werden in analoger Weise, wie es bei den agglutinierenden Seris beschrieben wurde, hergestellt. Als Verdünnungsflüssigkeit ist hier aber anstatt Kochsalzlösung Bouillon zu nehmen. In je 1 *ccm* zweier verschiedener, der Titergrenze naheliegender Verdünnungen, also in unserem Falle etwa der Verdünnungen 1:5000 und 1:8000, wird eine Öse (= 2 *mg*) 18ständiger, gut gewachsener Agarkultur gleichmäßig verteilt. Diese beiden Mischungen werden nun je einem Meerschweinchen von etwa 200 *g* Körpergewicht intraperitoneal eingespritzt. Auch hier müssen selbstverständlich Kontrollproben angesetzt werden und zu diesen dienen zwei andere gleichschwere Meerschweinchen. Von ihnen erhält das eine intraperitoneal die gleiche Menge der zu prüfenden Kultur mit einer entsprechend stärkeren Dosis normalen Serums derselben Tierart in der gleichen Flüssigkeitsmenge, also in 1 *ccm* eines etwa 200fach verdünnten normalen Kaninchenserums, während dem vierten Tier 1 Öse der zu prüfenden Kultur, in 1 *ccm* Bouillon aufgeschwemmt, intraperitoneal injiziert wird, um festzustellen, ob die Kultur für Meerschweinchen virulent ist. Bei den ersten beiden Tieren muß die Untersuchung des Peritonealexsudates im hängenden Tropfen nach 20 Minuten, spätestens nach 1 Stunde Körnchenbildung und Auflösung der Bakterien ergeben, während bei den beiden Kontrolltieren eine große Anzahl in ihrer Form gut erhaltener und gegebenenfalls lebhaft beweglicher Bakterien vorhanden sein muß. Die ersteren beiden Tiere bleiben, wenn

das Serum spezifische Wirkung hat, am Leben, die Kontrolltiere gehen spätestens nach 24 Stunden zugrunde.

Der **bakterizide Reagenzglasversuch** wird derart angestellt, daß in einer Reihe von sterilen Reagenzgläsern zu gleichen Mischungen von Bakterienaufschwemmung und frischem komplementhaltigem Normalserum fallende Mengen des zu prüfenden Serums zugesetzt und gleichmäßig vermisch werden. Nachdem die Röhren 3 Stunden im Brutschrank bei 37° C gehalten wurden, wird ihr Inhalt zu Agarplatten verarbeitet. Zweckmäßig wird dabei zunächst der Inhalt der Röhren in je eine frisch sterilisierte Petrischale ausgegossen und in dieser mit geringen Mengen Agars von 45° durch mehrfaches Schwenken so vermischt, daß er gleichmäßig über die ganze Platte verteilt ist. Ist Erstarrung eingetreten, so wird eine dünne Schicht sterilen Agars darübergegossen, damit später nicht durch ein Oberflächenwachstum die Beurteilung erschwert wird. Nach 12—18stündiger Bebrütung der fertigen Platten wird eine Zählung oder genauere Schätzung der ausgewachsenen Kolonien vorgenommen und auf diese Weise festgestellt, bis zu welchen Verdünnungen hin das Immunserum eine auffallende Verminderung der eingebrachten Keime bewirkt hat. Die letztere wird aus den Kontrollplatten zu ersehen sein. Sämtliche Röhren enthalten demnach die gleichen Flüssigkeitsmengen (2 ccm). Die Verdünnungen des Immun- und ebenso des Normalserums werden in der gleichen Weise, wie es beim Agglutinationsversuch besprochen wurde, mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Als Bakterienaufschwemmung dient entweder eine 5000fache mit Bouillon hergestellte Verdünnung einer 24stündigen Bouillonkultur der betreffenden Bakterienart oder eine 50000fache Bouillonverdünnung von 1 Öse (= 2 mg) 18stündiger Agarkulturmasse.

Bakterizider
Reagenzglas-
versuch.

Wenn ein Serum auf Typhus-Bakteriolysine geprüft werden soll, so wird beispielsweise der Versuch sich folgendermaßen gestalten:

Röhren	Inhalt	Wann zu Platten gegossen	Resultat: Zahl der Kolonien
1	$\frac{1}{2}$ ccm {Bakt.-Aufschw.} + $\frac{1}{2}$ ccm {norm. Kan.-Ser. 1:10} + 1 ccm {Typh.-Ser.} 1:10	nach 3 Stunden	∞
2	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:20		ca. 100 000
3	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:50		" 100
4	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:100		" 0
5	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:200		" 0
6	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:500		" 0
7	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:1000		" 100
8	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:2000		" 500
9	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:5000		" 100 000
10	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " " + 1 " " 1:10000		" ∞
Kontroll:			
I	$\frac{1}{2}$ ccm {Bakt.-Aufschw.} + $1\frac{1}{2}$ ccm {phys. Kochsalzlösung}	sofort!	ca. 10 000
II	$\frac{1}{2}$ " " + $\frac{1}{2}$ " "	nach 3 Stunden	∞
III	$\frac{1}{2}$ " " + 1 " " + $\frac{1}{2}$ ccm {norm. Kan.-Ser. 1:10}		∞

In diesem Beispiel ist durch das geprüfte Immunserum eine spezifisch-bakteriolytische Wirkung auf Typhusbazillen bis zur Verdünnung 1:2000 ausgeübt worden. Das Versagen der bakteriziden Fähigkeit bei den Verdünnungen 1:10 und 1:20 ist durch Komplementablenkung (vgl. S. 169) zu erklären.

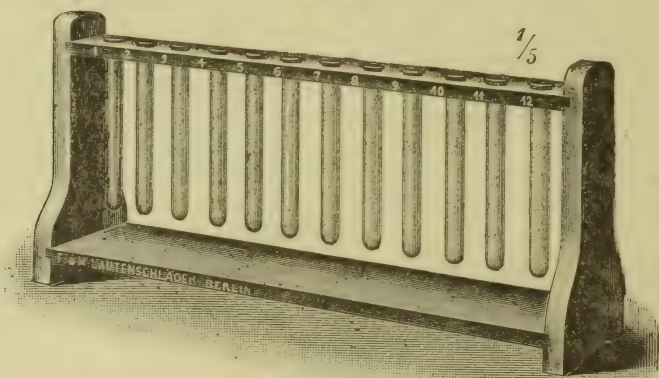
III. Die Untersuchung mittelst spezifischer Präzipitine.

Präzipitin-
reaktion.

Wenn es sich beispielsweise um einen alten, auf Leinwand angetrockneten Blutrest handelt, von dem festgestellt werden soll, ob er von einem Menschen herrührt oder nicht, so wird dieser zunächst in geringen Mengen physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt und die entstehende Lösung klar filtriert, eventuell unter Zuhilfenahme eines *Berkefeld*- oder eines *Silberschmidtschen* Mikrofilters. Nach *Uhlenhuth* und *Weidanz* verfährt man dann folgendermaßen:

In ein kleines, für diese Zwecke besonders hergestelltes Reagenzglasgestell (Fig. 43) werden 6 oder 7 möglichst gleich dicke und gleich

Fig. 43.



Reagenzglasgestell für Präzipitinversuche.

lange Röhrchen eingehängt. Das Holzgestell gibt deren Nummer an. In Röhrchen I und II werden mit einer Pipette je 0.9 ccm der zu untersuchenden Blutlösung gebracht, zu Röhrchen III 0.9 ccm der dem zugehörigen Antiserum entsprechenden Blutlösung. Röhrchen IV und V werden mit je 0.9 ccm der Kontrollblutlösungen (z. B. Schweine- und Rinderblut) beschickt. In Röhrchen VI wird 0.9 ccm steriler 0.85proz. Kochsalzlösung gegossen. Als weitere Kontrolle würde in einzelnen Fällen dann noch Röhrchen VII mit einem Auszuge des in Frage kommenden Stoffes (Substratextrakt) beschickt werden.

Zu den einzelnen mit je 0.9 ccm Lösung gefüllten Röhrchen mit Ausnahme des Röhrchens II wird je 0.1 ccm von dem in einem Vorversuch geprüften Antiserum mit einer graduierten Pipette (1 ccm mit 100 Teilstrichen) zugesetzt, während in Röhrchen II 0.1 ccm normales, vollständig klares Kaninchenserum gegeben wird.

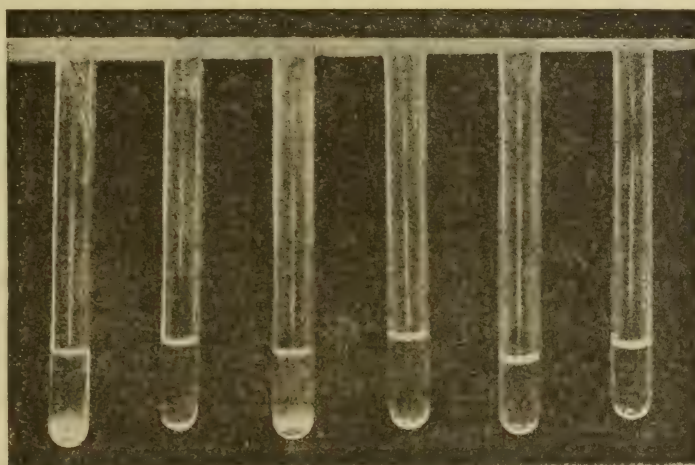
Zeigt das Antiserum in den Aufbewahrungsröhrchen einen Bodensatz, so benutzt man, um ein Aufrühren nach Möglichkeit zu vermeiden,

am besten eine Kapillarpipette. Eine solche stellt man sich durch Ausziehen eines Glasrohres von 5 mm Durchmesser selbst leicht her. Hat man die Pipette vor dem Aufziehen des Serums genau kalibriert, so kann man 0.1 ccm direkt in die einzelnen mit Untersuchungs- und Kontrollflüssigkeit beschickten Röhrchen abtropfen lassen. Das Kalibrieren der Pipette geschieht in der Weise, daß man vorher mit einer dünnen, genau graduierten Pipette 0.1 ccm Kochsalzlösung in ein Uhrschälchen oder einen Färbeklotz bringt, die Flüssigkeit dann mit der Kapillarpipette vollständig aufsaugt, langsam abtropfen läßt und die Tropfen zählt. Die Anzahl der Tropfen (gewöhnlich 6) entspricht dann etwa 0.1 ccm.

Beim Zusetzen des Serums zu den einzelnen Flüssigkeiten hat man darauf zu achten, daß es möglichst an der Wand des Reagenzröhrchens

Fig. 44.

Anordnung eines Präzipitationsversuches (nach Uhlenhuth und Steffenhagen).



I	II	III	IV	V	VI
Fragliche Blutlösung + Anti- serum	Fragliche Blutlösung + norm. Kan.-Ser.	Homologe Blutlösung	2 verschiedene hetero- loge Blutlösungen + Antiserum		Kochsalz- lösung + Antiserum

(Substratkontrolle fortgelassen.)

herunterfließt und nicht direkt auf die Flüssigkeit getropft wird. Das zugesetzte Serum sinkt in ihr in der Regel als spezifisch schwerer zu Boden. Die Röhrchen dürfen nach dem Serumzusatz nicht geschüttelt werden, weil sonst die beginnende Reaktion nicht so deutlich in die Erscheinung tritt.

Die Reaktion soll bei Zimmertemperatur, nicht im Brutschrank, vor sich gehen. Wenn sie als positiv gelten soll, muß sofort oder spätestens nach 2 Minuten eine hauchartige Trübung am Boden der Röhrchen I und III sichtbar sein (Fig. 44). Ist die Schichtung sehr vorsichtig erfolgt, so zeigt sich die Trübung in Form eines deutlich sichtbaren Ringes an der Berührungsfläche zwischen Untersuchungsflüssigkeit und Serum. Innerhalb der ersten 5 Minuten muß sich die hauchartige Trübung in eine mehr wolkige verwandeln, die sich dann nach weiteren

10 Minuten gewöhnlich als flockiger Bodensatz absetzt. Die Röhren II, IV, V, VI und VII müssen im Verlauf der gesamten Untersuchungszeit vollkommen unverändert klar bleiben. Später etwa entstehende Trübungen dürfen als positive Reaktion nicht aufgefaßt werden. Um die Reaktion in der geschilderten Weise beobachten zu können, dürfen die Röhren, wie schon erwähnt, nicht geschüttelt werden. Zur besseren Beobachtung der Trübung werden sie bei durchfallendem Tages- oder künstlichem Licht betrachtet, indem zwischen Lichtquelle und Reagenzglas eine schwarze Tafel oder dgl. gehalten wird (Fig. 41).

Bei regelrechtem Ausfall der Untersuchung beweist das Klarbleiben des Inhaltes von Röhren II (Zusatz von normalem Kaninchenserum zu der Untersuchungslösung), daß die in Röhren I auftretende Trübung nicht auf allgemein physikalische Einwirkung infolge von Kaninchenserumzusatz zu beziehen ist. — Röhren III (Zusatz von spezifischem Serum zu der homologen Blutlösung) dient nur zum Vergleich mit Röhren I und gibt nochmals über die Wirksamkeit des Antiserums Aufschluß. — Röhren IV und V beweisen, wenn ihr Inhalt klar bleibt, daß die in Röhren I sich bildende Präzipitation durch eine spezifische Wirkung des zugesetzten Serums hervorgerufen wird. — In Röhren IV soll sich zeigen, daß einmal das zur Verwendung gekommene spezifische Serum vollkommen klar ist und nicht opalesziert, und daß außerdem die 0.85proz. Kochsalzlösung nicht schon an und für sich beim Zusatz des spezifischen Serums Trübungen bildet, wie das z. B. bei Leitungswasser der Fall sein würde. Röhren VII wird endlich den Beweis liefern, daß der Stoff, in dem das Blut eingesogen ist, nicht bereits für sich allein bei Zusatz des Antiserums eine Trübung hervorruft.

Kapillar-
methoden.

Stehen nur ganz kleine Mengen von Untersuchungsmaterial zur Verfügung, so bedient man sich mit großem Vorteil der **Kapillarmethode**, die von *Hauser* angegeben und unter *Uhlenhuths* Leitung von *Carmath* zu dem im folgenden (nach *Uhlenhuth* und *Weidanz*) beschriebenen Verfahren modifiziert worden ist.

Man extrahiert die winzigen Blutspuren mit etwa 0.2 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung und überzeugt sich zunächst, ob die für die biologische Reaktion genügende Menge Eiweiß in Lösung übergegangen ist. Man kann dies daran erkennen, daß die durch das Hineinblasen von Luft in die Untersuchungsflüssigkeit entstehenden Blasen etwa $\frac{1}{2}$ Minute stehen bleiben. Die hieran jetzt anzuschließende Salpetersäurekochprobe wird so ausgeführt, daß man in einem sterilen Kapillarröhren etwas Untersuchungsflüssigkeit bis zur Höhe von etwa 2 *cm* aufzieht, dann das Röhren, nachdem die Flüssigkeit einige Zentimeter höher aufgezogen, an dem unteren Ende zuschmilzt und nunmehr durch Hineintauchen der Kapillare in kochendes Wasser die Untersuchungsflüssigkeit ebenfalls zum Sieden bringt. Darauf wird das zugeschmolzene Ende abgebrochen und die erhitzte Eiweißlösung auf einem reinen Objektträger mit etwa dem vierten Teil 25proz. Salpetersäure zusammengebracht und gut gemischt. Tritt hierbei eine leicht opaleszierende Trübung auf, so ist die für die Reaktion vorschriftsmäßige Verdünnung vorhanden.

Zur Ausführung der Reaktion benutzt man ein kleines Metallgestell, das für 10 Röhren von 2 *mm* Durchmesser und 6 *cm* Länge Platz hat. Die Röhren stellt man sich jedesmal vor Ansetzen der Re-

aktion aus einem gereinigten Glasrohr selbst her. In die einzelnen Röhren werden — am zweckmäßigsten mittelst der oben beschriebenen Kapillarpipette — bis zu einer Höhe von etwa 3 cm zuerst die in Frage kommenden Sera eingefüllt und dann vorsichtig mit der Untersuchungsflüssigkeit bzw. den einzelnen Kontrollösungen ebenfalls bis zur Höhe von 3 cm überschichtet. Bei positivem Ausfall der Reaktion tritt dann in den entsprechenden Röhren an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten ein deutlicher Ring auf, der sich nach oben immer mehr verbreitert, um sich später als flockiger Niederschlag in der Kuppe des Röhrehens anzusammeln. Bei dieser Methode kann man bequem mit 0.1 ccm Untersuchungsflüssigkeit auskommen.

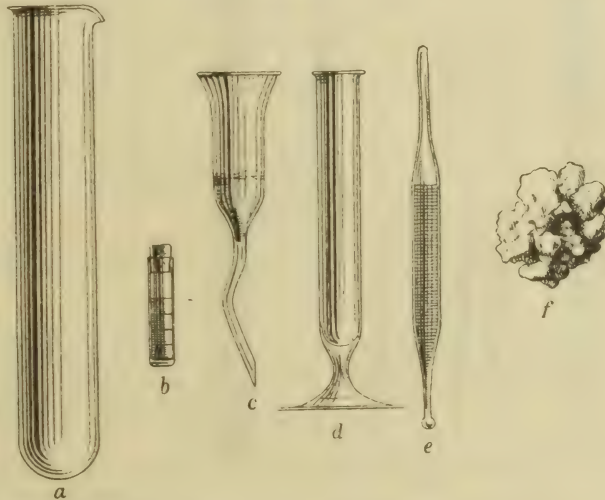
Fig. 45.



Thermopräzipitation
nach Ascoli. Ausführung
der Probe.

- 1 = Extrakt.
2 = Ringbildung.
3 = Serum.

Fig. 46.



Instrumentarium für Thermopräzipitationsversuche nach Ascoli.

a = Gefäß zum Auskochen der Organe, b = spezifisch-präzipitierendes Serum, c = Trichter mit Asbest, d = Standgefäß, in das der Trichter gebracht wird, e = physiologische NaCl-Lösung, f = Asbestwolle.

Zum Nachweis der thermostabilen bakteriellen Antigene, namentlich in Organen und Exkreten des Menschen und der Tiere, ist eine besondere Technik und eine Apparatur von Ascoli angegeben. Die Untersuchung wird mit Hilfe des Thermopräzipitin-Diagnostikums ausgeführt, das in Fig. 46 abgebildet ist. Ascolis Vorschrift ist folgende:

1. Hochwertiges präzipitierendes Serum, z. B. Milzbrandserum, wird aus einer der in dem Instrumentarium enthaltenen Ampullen in ein Standgefäß übergefüllt. Der mit Asbest beschichtete Trichter wird in die obere Öffnung des Standgefäßes eingebracht, wie aus Fig. 45 zu ersehen ist.

2. Die für die Herstellung der Thermoantigene notwendige physiologische Kochsalzlösung wird hergestellt, indem man eine Kochsalztablette in das mit Schnabel versehene Reagenzglas einführt, es bis zur Hälfte mit Wasser füllt und gelinde erwärmt.

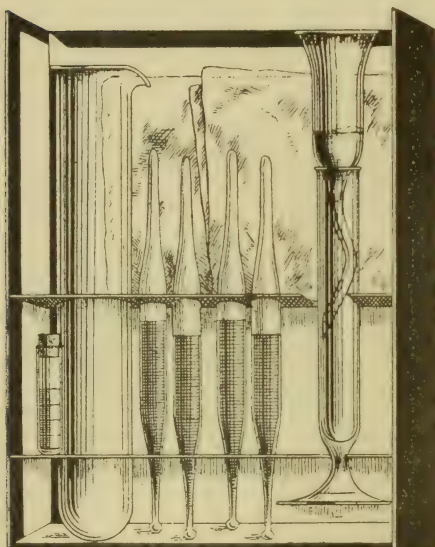
Thermo-
präzipitin-
reaktion.

3. Nach Zusatz von ein paar Gramm des zu prüfenden Materials taucht man das Reagenzglas für einige Minuten in ein kochendes Wasserbad oder bringt es direkt über einer Gas- oder Spiritusflamme zum Sieden.

4. Nach dem Erkalten des Reagenzglases (das Abkühlen kann durch einen kalten Wasserstrahl beschleunigt werden) gießt man behutsam den Extrakt in einen Trichter; das Filtrat fließt im Standgefäß der Glaswand entlang und schichtet sich genau über das Serum.

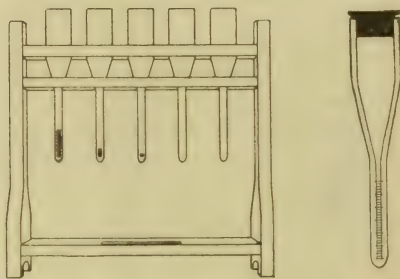
5. Man nimmt das Standgefäß in die rechte Hand und beobachtet die Berührungsfläche zwischen den beiden Flüssigkeiten bei auffallendem

Fig. 47.



Besteck nach Ascoli für Thermopräzipitation.

Fig. 48.



Röhrchen nach Thöny zur quantitativen Bestimmung des Präzipitates.

Licht, indem man sich mit dem linken Rockärmel oder dem Deckel des Schächtelchens einen dunklen Hintergrund schafft.

An der Berührungsfläche zwischen Extrakt und Serum erscheint nur dann eine weiße, ringförmige Trübung, wenn das geprüfte Material mit homologem Serum zusammengetroffen ist, also nur bei Mischung von Milzbrandextrakt mit Milzbrandserum, Rotlaufextrakt mit Rotlaufserum usw.

sammengetroffen ist, also nur bei Mischung von Milzbrandextrakt mit Milzbrandserum, Rotlaufextrakt mit Rotlaufserum usw.

Über das Thermopräzipitindiagnostikum, in dem alles zur Thermopräzipitation Erforderliche enthalten ist, macht *Ascoli* folgende Mitteilung:

1. Der Apparat zur Filtrierung und automatischen Schichtung des Extraktes über das präzipitierende Serum besteht aus einem 7 cm hohen Standgefäß mit einem inneren Durchmesser von 7 mm und einem in eine winkelig gebogene Kapillarröhre ausgehenden Trichter mit Asbestfilter.

2. Vier mit präzipitierendem Serum gefüllte Ampullen, die zum Absetzen und Zurückhalten spontaner Ausscheidungen am unteren Ende mit einer Erweiterung und Verengung versehen sind: die Ampullen stehen im Schächtelchen senkrecht, sodaß die eventuellen Trübungen des Serums sich von selbst in der Erweiterung ansammeln und dort durch die Verengung zurückgehalten werden; im Notfalle kann man die Klärung des Serums durch Zentrifugieren der Ampullen bewerkstelligen.

Nach jeder Reaktion ist das Standgefäß gut zu waschen und zu trocknen; zu diesem Zwecke bedient man sich eines an dem Metall-

stäbchen befestigten Wattepfropfens. Man entfernt auch das gebrauchte Asbestfilter, wäscht den Trichter, indem man etwas Wasser hindurchfließen läßt, läßt dieses ablaufen und füllt ein neues Asbestfilter ein, indem man den Boden des Trichters an der Stelle, wo er in das Kapillarrohr übergeht, mit wenig Watte beschickt und eine etwa 1 cm hohe Schicht frischen Asbests mit leichtem Druck darauf preßt. In dieser Weise kann man mit jedem Diagnostikum vier Reaktionen anstellen. Jedes Schächtelchen enthält nämlich 4 Ampullen mit präzipitierendem Serum, vier Kochsalztabletten und einen Vorrat an Asbest für vier Reaktionen.

Die thermostabilen Antigene lassen sich selbstverständlich aber nicht nur mit Hilfe des *Ascoli*schen Apparates, sondern in quantitativer Weise durch die Präzipitinmethode nachweisen. *Thöny* hat gradierte Röhren angegeben, in denen die genaue Feststellung der Menge des Präzipitates möglich ist (Fig. 48).

Bei der Ausführung der Präzipitation mit Thermoextrakten aus Organen sind die Kontrollen mit normalem Serum derselben Tierart, von der das präzipitierende Serum gewonnen wurde, mit den Thermoextrakten von besonderer Bedeutung wegen der unspezifischen, hier nicht selten zu beobachtenden Trübungen und Fällungen, die echte Präzipitation vortäuschen können.

IV. Technik des Nachweises von Opsoninen und bakteriotropen Substanzen.

Zum praktischen Nachweis von Normal- und Immunopsoninen hat *Wright* ein sinnreiches Verfahren angegeben, das durch Bestimmung des Grades der Phagozytose einen Rückschluß auf den Gehalt des Serums an diesen Substanzen gestattet und vielfach angewendet wird.

*Wright's
Verfahren.*

Wright hat für diese Bestimmungen einige neue technische Ausdrücke eingeführt. Unter „**phagozytischer Zahl**“ („Phagocytic count“) oder „**absolutem opsonischem Index**“ versteht er diejenige Durchschnittszahl von Bakterien, welche die Leukozyten unter dem Einflusse des Serums eines normalen Menschen in vitro aufnehmen (P_1). Die Zahl läßt sich leicht durch Auszählen der in einer bestimmten Anzahl von Leukozyten enthaltenen Keime und Division der ermittelten Zahl durch diejenige der ausgezählten Leukozyten erhalten. Der „**opsonische Index**“ oder der „**relative opsonische Index**“ gibt das Verhältnis der phagozytischen Zahl des normalen Menschen zu derjenigen an, die ein durch das betreffende Bakterium infizierter oder mit ihm spezifisch behandelter Mensch aufweist (P_2). Es wird die letztere Zahl durch die erstere dividiert. Der opsonische Index ist demnach $= \frac{P_2}{P_1}$, er stellt also einen Vergleichswert dar, keinen absoluten.

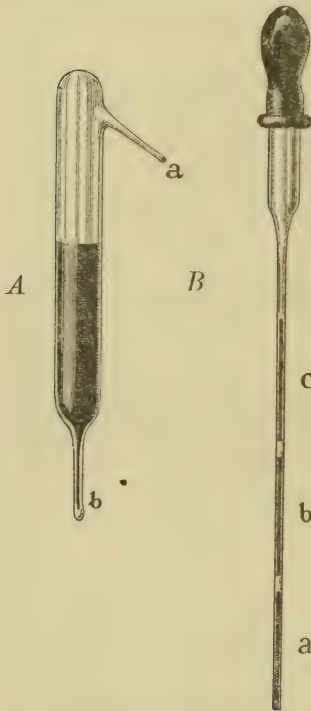
Für die Ausführung dieser Versuche benötigt man: 1. Leukozyten, 2. eine geeignete Bakterienemulsion, 3. Serum eines Gesunden und 4. das Serum des Kranken, das auf seinen Gehalt an Opsoninen oder bakteriotropen Substanzen geprüft werden soll.

Die Gewinnung der **Leukozyten** ist verschieden, je nachdem es sich um tierische oder menschliche Leukozyten handelt. Im ersteren

Falle empfiehlt es sich, Kaninchen oder Meerschweinchen einige Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung oder Bouillon intraperitoneal oder intrapleurale zu injizieren. Einige Stunden nach der Injektion dieser Flüssigkeiten hat sich ein reichliches leukozytenhaltiges Exsudat in der Bauchhöhle bzw. in der Pleurahöhle angesammelt, das aus dem lebenden Tier mit Glaskapillaren oder nach dessen Tötung mittelst einer Spritze aufgesaugt werden kann. Die Exsudatleukozyten werden in gleicher Weise behandelt, wie es weiter unten für die Blutleukozyten ausgeführt ist.

Um menschliche weiße Blutzellen in größerer Menge zu erhalten, wird peripheres Blut z. B. aus der Fingerkuppe entnommen. Man um-

Fig. 49.



Wrights Röhrchen.

schneidet den desinfizierten Finger an der Wurzel mehrmals fest mit einem Band oder einem Taschentuch, sticht in die Kuppe ein und läßt einige Tropfen Blut austreten. Nach Lockerung der Umschnürung und Wiederumwicklung des Fingers wird der gleiche Vorgang 3—4mal wiederholt. Das austretende Blut (ungefähr 20—30 Tropfen) wird in kleinen Glasröhrchen aufgefangen, die mit einigen Kubikzentimetern einer 1,5proz. Lösung von Natriumcitrat (in physiologischer Kochsalzlösung) gefüllt sind, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Man zentrifugiert nun diese Blutaufschwemmung, nachdem die Mischung gut durchgeschüttelt ist, bei 2500 Umdrehungen 5 Minuten lang, pipettiert dann die über dem Sediment befindliche klare Flüssigkeit ab und ersetzt sie durch physiologische Kochsalzlösung. Dann wird durchgeschüttelt, wieder zentrifugiert und die klare Flüssigkeit wieder durch Kochsalzlösung ersetzt. Diese Waschung der Blutzellen muß noch ein drittes Mal wiederholt werden. Von dem Blutsediment wird nun die obere leukozytenreiche Schicht mittelst feiner Pipette abgehoben und für die Phagozytoseversuche benutzt.

Die Herstellung der **Bakterienemulsion** erfordert einige Übung, damit die Konzentration richtig getroffen wird. Es empfiehlt sich, eine geeichte Mastixlösung als konstantes Vergleichsobjekt für den Opalesenzgrad der Emulsion zu benutzen und daraus die Konzentration abzuschätzen. Zur genauen Feststellung der in der Emulsion enthaltenen Bakterienzahl nimmt man nach Wrights Vorgang Zählungen vor, indem man die Bakterienemulsion zu gleichen Teilen mit Blut gut mischt und aus der Mischung gefärbte Präparate herstellt. Da die Zahl der Blutkörperchen bekannt ist, kann man aus der Verhältniszahl von Bakterien und roten Blutkörperchen (in einem oder mehreren Gesichtsfeldern) die Bakterienzahl in der Kubikeinheit bestimmen. Die Zahl der Bakterien in einem Gesichtsfelde soll ungefähr die gleiche sein wie die-

jenige der roten Blutzellen. Die Aufschwemmungen von manchen Bakterienarten, z. B. von Tuberkelbazillen und Staphylokokken, sind eine gewisse Zeit haltbar, wenn sie mit Phenol versetzt werden.

Das Serum wird in gewöhnlicher Weise aus Blut gewonnen. Von *Wright* sind kleine Glasröhrchen mit zwei ausgezogenen Kapillarspitzen angegeben, die sich zum Aufsaugen des aus der Fingerkuppe fließenden Blutes besonders eignen (s. Fig. 49 A). Wenn man die Kapillarenden abbricht, wird das austretende Blut von dem *Wright*schen Haken automatisch aufgezogen. Alsdann bringt man die Röhrchen nach Abschmelzen der kapillaren Ansätze zur Gewinnung des Serums in die Zentrifuge.

Zur Ausführung des Versuches werden Bakterienemulsion, weiße Blutzellen (bei Verwendung von Menschenblut mit roten Blutkörperchen gemischt) und Serum zusammengebracht. Wenn man spezifische Bakteriotropine nachweisen will, muß das Serum durch einstündiges Erwärmen auf 60°C inaktiviert, d. h. von den Opsoninen des normalen Serums befreit werden.

Wright benutzt zur Mischung der drei Flüssigkeiten Glaskapillaren, die er sich aus mittelweiten Glasröhrchen im Bunsenbrenner auszieht (s. Fig. 49 B). Das dicke Ende der so hergestellten kleinen Pipette wird mit einer gut sitzenden Gummikappe zum Sagen versehen. Nötigenfalls kann durch Wachs oder Paraffin ein sicher luftdichter Kappenverschluß hergestellt werden. Nachdem man an dem kapillaren Teile der Pipette mit dem Fettstift eine Meßmarke angebracht hat, wird die Kapillare mit Hilfe der Saugkappe mit der Blutzellenaufschwemmung bis zur Marke gefüllt und darauf eine kleine Luftblase eingesogen. Nun saugt man, wiederum bis zur Marke, von der Bakterienemulsion nach und schließlich, nach abermaliger Einfügung einer Luftblase, ebensoviel Serum. Alsdann wird der gesamte Kapillareninhalt in eine sterile Glashale ausgeblasen und durch mehrmaliges Wiederaufsaugen in die Kapillare und Wiederausblasen gemischt. Von der nunmehr homogenen Mischung wird unter Vermeidung von Luftblasen (senkrecht aufsetzen der Pipette) ein gewisser Teil bis in die Mitte der Kapillare aufgesogen und das untere Ende der letzteren abgeschmolzen. Sobald der gut gemischte Inhalt sich in der Kapillare befindet, wird diese für 10–60 Minuten in einen Brutschrank von 37°C gebracht oder in den von *Wright* angegebenen „Opsoniser“. Nach Ablauf dieser Zeit wird der Inhalt aus der Kapillare auf einen Objektträger ausgeblasen und in dünner Schicht mittelst eines anderen, an den Enden leicht abgerundeten Objektträgers ausgestrichen. Die Leukozyten werden in diesem Falle hauptsächlich am Ende des Ausstriches angetroffen.

Statt der Kapillaren kann man auch kleine Reagenzröhrchen, sog. Mikroreagenzgläser benutzen. Um den Inhalt aus ihnen zwecks Herstellung der Präparate leicht zu entfernen, benutzt man statt der Platinoöse kleine Wattebäuschchen, die leicht den Inhalt aufnehmen.

Die Präparate werden in 3proz. Sublimatlösung 2–3 Minuten lang fixiert und nach Wasserspülung mit Thioninlösung gefärbt (gesättigte alkoholische Thioninlösung 10:0, 1proz. Karbolsäurelösung 100:com). Statt dieser kann man auch Methylenblaulösung nach *Löffler* oder die *May-Grünwald*sche Farblösung benutzen; bei Tuberkelbazillen wird die *Ziehl-Neelsen*sche Färbung angewendet.

Die **Durchmusterung der Präparate** erfolgt mit der Ölimmersion. Man zählt in jedem Präparat (s. Tafel 7) an verschiedenen Stellen die in 30 Leukozyten enthaltenen Bakterien. Der Durchschnitt ergibt die in Rechnung zu stellende Zahl. Findet man z. B. bei der Untersuchung auf Staphylokokkenopsonine, daß 30 Leukozyten des Gesunden aus der verwendeten Aufschwemmung 105 Staphylokokken aufgenommen haben, 30 Leukozyten des Kranken 60, so ist die phagozytische Zahl des ersteren 3·5, des letzteren 2·0. Der opsonische Index des Kranken gegenüber Staphylokokken beträgt in diesem Falle also $\frac{2\cdot0}{3\cdot5} = 0\cdot6$.

Bakterio-
tropin-
bestimmung
nach
Neufeld.

Die **Bestimmung des Bakteriotropingehalts** nimmt man nach *Neufeld* in der Weise vor, daß man das zu untersuchende Serum zunächst in der üblichen Weise inaktiviert und fallende Serummengen in gleichbleibendem Flüssigkeitsvolum zu gleichen Teilen einer Bakterienaufschwemmung und einer Leukozytenemulsion hinzusetzt (gewöhnlich 0·1 des zu untersuchenden Serums in verschiedener Verdünnung, 1 Teil Bakterienaufschwemmung und 2 Teile Leukozytenemulsion).

Die Auswertung des Serums wird dabei nicht in den von *Wright* angegebenen Kapillarpipetten vorgenommen, sondern in kleinen Reagenzröhrchen. Nachdem die zum Phagozytoseversuch nötigen Stoffe gemischt und gründlich durchgeschüttelt sind, werden die Röhrchen für 1½ Stunden in den Brutschrank gebracht. Dann werden aus dem Bodensatz, nach Abguß der überstehenden Flüssigkeit, Ausstrichpräparate angefertigt, die in üblicher Weise gefärbt und durchmustert werden. Die kleinste Serummengende, die noch deutlich phagozytosebefördernd wirkt (im Vergleich zur Kochsalzkontrolle und derjenigen mit inaktiviertem Normalserum), zeigt den bakteriotropen Titer des Immunserums an.

Zum zahlenmäßigen Vergleich der Bakteriotropinwirkung verschiedener Sera benutzt man am besten ein und dieselbe Leukozytenaufschwemmung, da die biologische Leukozytenfunktion keineswegs stets gleich ist. Ist man gezwungen, mit verschiedenen Leukozytenaufschwemmungen zu arbeiten, so ist die Differenz in den absoluten Werten durch Verwendung eines Standardserums zu korrigieren. Aber selbst bei Beobachtung aller gegebenen Vorschriften und Ausführung der Kontrollversuche ist eine genaue Wertbestimmung der Sera bezüglich des Gehaltes an Bakteriotropinen mit nicht unerheblichen Schwierigkeiten verbunden und nicht mit der Sicherheit möglich, wie bei den Antitoxinen, Agglutininen und Bakteriolysinen. Die Leukozyten werden durch vorherige intraperitoneale Injektion von Aleuronatbouillon aus der Bauchhöhle von Meerschweinchen gewonnen. Eine 2—3malige vorherige Waschung mit physiologischer Kochsalzlösung ist erforderlich, um das den Peritonealleukozyten anhaftende Komplement zu entfernen. Die Bakterienemulsion wird in analoger Weise hergestellt wie für den *Wright*schen Opsoninversuch.

V. Technik der sogenannten Komplementverankerung nach Bordet und Gengou.

Komple-
ment-
bindungs-
versuch.

Die Grundlagen dieser Versuchsanordnung beruhen auf der von *Bordet* und *Gengou* gefundenen Tatsache, daß manche Immunsera nach Mischung mit dem ihnen entsprechenden Antigen imstande sind, Kom-

plement zu fixieren. Die *Ehrlichsche* Theorie liefert den Schlüssel für das Verständnis dieses Phänomens. Die Rezeptoren II. Ordnung, auch Ambozeptoren genannt, haben die Funktion, die bakterien- und zellen-auflösenden Stoffe des normalen Serums mit dem spezifischen Antigen zu fixieren.

Als Indikator für die Menge von Komplement, die gebunden oder nicht gebunden ist, wird ein hämolytisches System herangezogen. Dieses letztere besteht aus einem spezifischen hämolytischen Immuns-erum, das durch Vorbehandlung von Tieren, z. B. Kaninchen, mit Blut-körperchen einer anderen Tierart, beispielsweise Hammelblutkörperchen, gewonnen wurde, und einer Aufschwemmung der homologen Blutkörperchen. Die Ambozeptoren dieses Systems (spezifische Hämolsine) vermögen die Blutkörperchen nur dann aufzulösen, wenn reifes Komplement vorhanden ist.

Wenn man einer Mischung von Antigen, Serum und Komplement (Mischung I) das hämolytische System (Mischung II) zusetzt, ist man je nach dem Eintreten oder dem Ausbleiben der Hämolyse also imstande festzustellen, ob das Serum dem Antigen homologe Antikörper enthält oder nicht (vgl. Tafel 6, Fig. 2). Im ersteren Falle wird das in Mischung I enthaltene Komplement durch das Zusammentreffen von Antigen und Antikörper gebunden und kann daher zum Zustandekommen der Hämolyse nicht mehr beitragen: die Auflösung der Blutkörperchen wird also ganz oder teilweise ausbleiben. Sind aber keine spezifischen Antikörper vorhanden, dann bleiben die Komplemente disponibel und rufen Hämolyse hervor. Es muß dieser theoretischen Erklärung noch hinzugefügt werden, daß manche Forscher, z. B. *Pfeiffer*, *Moreschi* u. a., die Verankerung des Komplements nicht als eine spezifische, nur durch Ambozeptorenwirkung bedingte Erscheinung ansehen, sondern sie auch auf andere Vorgänge, z. B. Präzipitation, zurückführen. Sicher ist jedenfalls, daß eine Komplementverankerung durch verschiedene nichtspezifische Substanzen erfolgen kann, z. B. durch normale Ambozeptoren und andere Körper, über deren Natur wir noch nichts Näheres wissen. Aus diesen Gründen ist zur Ausführung des Versuches eine einwandfreie Technik und die Heranziehung zahlreicher Kontrollen notwendig.

Die Methode der Komplementbindung kann aber nicht nur für den Nachweis spezifischer Antikörper in einem zu prüfenden Serum dienen, sie ist auch für den Nachweis von spezifischen Antigenen vielfach mit Erfolg benutzt worden. Wenn man ein in seiner Wirksamkeit bekanntes Immuns-erum zur Hand hat, wird man durch das gleiche Verfahren feststellen können, ob ein Bakterienextrakt aus Bakterien gewonnen wurde, die dem Immuns-erum homolog sind, oder ob es sich um heterologe Bakterien handelte. Auch für die spezifische Serumdiagnostik solcher Krankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt sind oder nicht in Reinkultur gewonnen werden können, kann die Methode benutzt werden. In diesem Falle müssen an Stelle der Bakterienextrakte Organextrakte verwendet werden. Wir werden später bei Besprechung der Serumdiagnostik der Syphilis darauf zurückkommen.

Die nachfolgend besprochene Methodik hat sich bei der Identifizierung von Eiweißarten mit Hilfe von Eiweißimmuns-erum (*M. Neisser* und *Sachs*) bewährt und läßt sich daher mit Vorteil zur forensischen

Blutdifferenzierung, zur Echinokokkendiagnose usw. heranziehen. Auch bei der Bestimmung verschiedener Bakterienarten (z. B. Meningokokken, *Kolle* und *Wassermann*) leistet sie wertvolle Dienste. Es können zum Nachweis der zugehörigen spezifischen Bakterienantikörper bzw. zur Identifizierung der Bakterien sowohl Extrakte von Bakterien (sogenannte Autolysate), als auch formerhaltene Bakterien benutzt werden.

Die **Versuchsordnung** ist verschieden, je nachdem es sich um die Bestimmung von Antigenen oder von Antikörpern handelt. Als Beispiel wollen wir einen Versuch besprechen, in dem gegenüber einer konstanten Antigenmenge Immuns Serum in fallenden Mengen verwendet wird.

Von dem Immuns Serum, das zwecks Zerstörung der in ihm enthaltenen Komplemente 1 Stunde bei 60° C inaktiviert worden ist, werden Verdünnungen mit 0·8proz. Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 usw. hergestellt.

Der Bakterienextrakt (Antigen) muß keimfrei und genügend konzentriert sein. Man gewinnt ihn dadurch, daß man die Bakterienmasse von Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung abschwemmt und im Schüttelapparat 2 Tage lang schüttelt. Man nimmt auf je 1 Massenkultur (= 12 Agarröhrchen) 6 ccm Flüssigkeit. Damit keine fremden Keime wachsen, werden die Bakterienaufschwemmungen während des Schüttelns mit Phenol versetzt (1·0 ccm einer 5proz. Lösung auf 10 ccm Flüssigkeit). Nach Beendigung der Extraktion werden die Bakterien in einer Zentrifuge bei etwa 2500 Umdrehungen ausgeschleudert, um die klare, den Bakterienextrakt enthaltende Flüssigkeit zu gewinnen. Diese muß deutlich gelblich gefärbt sein. Das Antigen in Form der sterilen, klaren Extraktion wird in Mengen von 0·1—0·2 ccm den Immuns Serumverdünnungen, von denen in jedes Röhrchen 1 ccm eingefüllt ist, zugesetzt. Die Menge des Antigens soll im allgemeinen die Hälfte der ohne Serumzusatz allein nicht hämolysehemmenden Dosis betragen.

Hierauf wird das Komplement hinzugefügt. Am besten eignet sich als solches frisch gewonnenes Meerschweinchenserum, weil dieses wenig hämolytische Wirkungen auf Blutkörperchen anderer Tierarten ausübt. Das Serum darf nicht älter als 24 Stunden sein und wird, in gleicher Flüssigkeitsmenge verteilt, in einer Dosis von 0·05 oder 0·1 ccm jedem Röhrchen zugesetzt. Die so hergestellten Mischungen von Antikörper, Antigen und Komplement werden 1 Stunde bei 37° C gehalten, damit sich die Fixierung des Komplements auf das Antigen durch Vermittlung des Immunkörpers vollziehen kann.

Darauf wird das hämolytische System hinzugefügt. Am meisten benutzt wird Serum von Kaninchen, die mit Hammelblutkörperchen vorbehandelt wurden. Sowohl die zur Immunisierung der Kaninchen benutzten, wie die für die Anstellung der Hämolysinverseuche bestimmten Hammelblutkörperchen werden 2—3mal mit 0·8proz. Kochsalzlösung durch Zentrifugieren ausgewaschen und möglichst frisch in 5proz. Emulsion in Kochsalzlösung verwendet. Das hämolytische Serum muß einigermaßen hochwertig sein, d. h. die komplett lösende Dosis des Serums muß gegenüber 1 ccm einer 5proz. Emulsion von Hammelblutkörperchen in 0·8proz. Kochsalzlösung bei Gegenwart von Komplement 0·005—0·001 ccm betragen.

Jedem Röhrchen wird 1 *ccm* der 5proz. Blutkörperchen-aufschwemmung und darauf das hämolytische Serum in der doppelten Menge der niedrigsten komplett lösenden Dosis (z. B. bei einem Titer des Serums von 0·003 in Menge von 0·006) zugesetzt. Die Röhrchen kommen darauf wieder für 1 Stunde in den Brutschrank (37° C).

Es kann nach Ablauf dieser Zeit durch die Betrachtung ohne weiteres festgestellt werden, in welchen Röhrchen freies Komplement vorhanden war. Da, wo das Komplement durch Vermittlung des Serums an die Bakterien verankert ist, fehlt Hämolyse. Es ergibt sich, da fallende Mengen des Immunkörpers verwendet waren, eine Skala in den Röhrchen bezüglich der Hämolyse.

Von großer Wichtigkeit bei diesen Versuchen sind die **Kontrollen**. Es muß in jedem Falle durch Kontrollversuche festgestellt werden:

1. die Wirksamkeit des hämolytischen Systems mit Komplement (hämolytisches System + Komplement);

2. das Ausbleiben der Hämolyse *a)* im hämolytischen System bei Fortfall des Komplements (hämolytisches Serum + Blutkörperchen). *b)* im Gesamtversuch bei Fortfall des Komplements;

3. ob das Immunsrum allein selbst in den größten verwendeten Mengen nicht komplementbindend ist (größte Dosis Antikörper + hämolytisches System + Komplement);

4. ob das Antigen nicht allein Komplement bindet.

Die Versuchsanordnung bleibt prinzipiell dieselbe, wenn statt der fallenden Mengen Serum stets die gleiche Menge Antikörper, dafür aber Antigen in fallenden Mengen zugesetzt wird. Diese letztere Versuchsanordnung ist vorzuziehen, wenn es sich um die Auffindung kleiner Mengen Antigen mittelst eines Immunsrum handelt, während die erstere Anordnung für die Wertbestimmung der Antikörper gegen ein Antigen von bekannter Größe zweckmäßiger ist.

Wenn man statt der Bakterienextrakte formerhaltene abgetötete oder lebende Bakterien benutzt, wie es *Neufeld* vorgeschlagen hat, so bleibt auch hier die Versuchsanordnung prinzipiell die gleiche. Man hat in diesem Falle aber den Vorteil, daß man die mit Komplement und Antikörpern beladenen Bakterien abzentrifugieren und so eine nachträgliche Lockerung des Komplements verhindern kann.

VI. Technik des Dialysierverfahrens nach *Abderhalden*.

Im folgenden soll noch kurz die Technik eines Verfahrens besprochen werden, das den Nachweis spezifischer Abwehrfermente im Blutserum bezweckt und von *Abderhalden* angegeben ist.

Abwehr-
ferment-
reaktion.

Der tierische Körper ist bemüht, die art- und körperfremden Stoffe, die in die Blut- und Lymphbahn eindringen, ihrer spezifischen Struktur möglichst rasch zu berauben und sie für sich verwertbar zu machen. Das geschieht, ähnlich wie im Magendarmkanal bei der Verdauung, durch besondere Fermente, die *Abderhalden* „Abwehrfermente“ genannt hat. Ebenso wie bei art- und körperfremdem Material erfolgt eine entsprechende biologische Reaktion des Organismus aber auch

beim Eindringen von Stoffen in die Blutbahn, die zwar körpereigen, aber doch blut- und zellfremd sind. Die Stoffwechselprodukte und Zellen der Plazenta stellen z. B. Stoffe letztgedachter Art dar. Sie kreisen außerhalb des Schwangerschaftszustandes nicht im Blut und sind daher blutfremd. Auch Zerfallsprodukte von Zellen infolge pathologischer Prozesse gehören hierher. Der Organismus reagiert ihnen gegenüber mit der Bildung von besonderen Fermenten, die auf Plazentagewebe stark wirken.

Das hauptsächlichste und bisher am besten studierte Gebiet für die *Abderhaldensche* Reaktion ist die Schwangerschaftsdiagnose. Hier gibt das Verfahren in der Hand des Geübten und mit allen Erfordernissen und Fehlerquellen der Technik durchaus Vertrauten zuverlässige Resultate, und zwar schon von den frühesten Graviditätsstadien (8—10 Tage nach der Konzeption) an (*Abderhalden, Heimmann, Henkel, Schlimpert* u. v. a.), und ist besonders auch für die Differentialdiagnose zwischen Extrauterinschwangerschaft und Tumor sehr wertvoll.

Weiterhin ist das Auftreten spezifischer Abwehrprodukte diagnostisch verwertet worden bei Karzinomen und Sarkomen (*Epstein, Markus, Schiff* u. a.), bei innersekretorischen Störungen, z. B. *Basedowscher* Krankheit, Myxödem, Akromegalie (*Lampé, Papazolu, Fuchs* u. a.), bei *Dementia praecox*, Paralyse, Epilepsie usw. und schließlich auch bei Infektionskrankheiten. Nach den Untersuchungen von *Abderhalden* und *Lampé* sollen sich bei Tuberkulose in den Anfangsstadien nur Abwehrfermente gegen Tuberkelbazilleneiweiß im Blute nachweisen lassen, später, bei Lokalisierung des Krankheitsprozesses in den Lungen, außer jenen auch Abwehrfermente gegen Lungengewebe. Inwieweit das Dialysierverfahren auf den letzterwähnten Gebieten bei weiterer Erprobung zuverlässige Ergebnisse liefern wird, muß abgewartet werden. Einstweilen kann es als für die Praxis reif noch nicht angesehen werden, wohl aber ist es für die Klärung und weitere Erforschung mancher Fragen der Physiologie, Pathologie und der Immunitätswissenschaft sehr bedeutungsvoll. Die von *Abderhalden* aufgestellten Theorien und Hypothesen können heuristisch wertvoll werden, sind aber in vielen Punkten noch lückenhaft und experimentell zu beweisen.

A. Die verschiedenen für die Technik notwendigen Ingredientien.

I. Hülsen.

Von größter Bedeutung ist bei dem Dialysierverfahren die tadellose Beschaffenheit der Hülsen. Sie müssen für natives Eiweiß absolut undurchlässig, hingegen für Pepton sowie für andere Abbaustufen von Eiweiß gut durchgängig sein.

a) Prüfung auf Undurchlässigkeit für Eiweiß.

Man bereitet eine 5proz. wässrige Eiweißlösung und wartet, bis die etwa dabei entstehenden Flocken abgesunken sind. Hierauf faßt man die etwa eine halbe Stunde in kaltem, destilliertem Wasser aufgeweichten Hülsen mit einer Pinzette und füllt sie mittelst einer Pipette mit je 2·5 ccm der Eiweißlösung. Beim Einfüllen wird die Pipette

tief in die Hülse eingeführt und es wird streng darauf geachtet, daß die Außenseite der Hülse nicht mit der Eiweißlösung in Berührung kommt. Zur Sicherheit wird die Hülse nach erfolgter Beschickung mittelst einer Pinzette am oberen offenen Ende verschlossen und in fließendem Wasser gründlich abgespült. Dann wird das Innere des oberen Teiles der Hülse abgewaschen, indem man die Hülse in der Mitte mittelst einer Pinzette verschließt und das Wasser hineinlaufen läßt. Das eingeflossene Wasser wird sodann mittelst einer anderen Pinzette ausgedrückt. Das Auswaschen der Innenseite hat folgenden Zweck: Trotz aller Vorsicht könnten am oberen Teile der Hülse kleine Teile des Eiweißes haften bleiben. Da dieser Teil der Hülse nicht mit Toluol bedeckt wird, trocknet das zurückgebliebene Eiweiß ein und kann dann beim Herausnehmen der Hülse aus dem Kölbchen durch Verstäubung das Dialysat verunreinigen. Die abgespülten Hülsen werden in kleine Erlenmeyerkölbchen gebracht, die mit 20 *ccm* destilliertem Wasser beschickt sind. Um Fäulnis zu verhüten, überschichtet man die Außenflüssigkeit und den Hülseinhalt mit einer $\frac{1}{2}$ *cm* hohen Toluolschicht. Dann kommen die Kölbchen für 12–24 Stunden in den Brutschrank oder sie werden für die gleiche Zeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Jetzt nimmt man die Hülse heraus, gießt etwa 10 *ccm* des Dialysates in ein reines trockenes Reagenzglas, fügt etwa 2 *ccm* einer 33proz. NaOH-Lösung hinzu und mischt den Inhalt durch Hin- und Herbewegen des Reagenzglases (nicht mit dem Finger verschließen und schütteln!).

Dann überschichtet man das alkalisierte Dialysat mit etwa 1 *ccm* einer sehr schwachen, wässrigen CuSO_4 -Lösung (z. B. 1 : 500–600) und liest nach 5–10 Minuten das Resultat ab. Die kleinste Spur einer Rosa- oder Violettfärbung an der Grenze der beiden Schichten beweist, daß die betreffende Hülse unbrauchbar ist. Bei der Biuretreaktion spielen genaue quantitative Verhältnisse keine besondere Rolle; etwas Toluol schadet auch nichts.

Fehlerquellen bei der Prüfung der Hülsen.

1. Ungenügendes Ausspülen der Hülsen, sowohl der Außen- wie der Innenseite.
2. Berühren der gewaschenen Hülsen mit den Fingern.
3. Schlecht gereinigte Kölbchen und Reagenzgläser.
4. Manchmal kann auch die Natronlauge mit dem Kupfersulfat allein eine Rosafärbung geben; dann ist die Natronlauge natürlich unbrauchbar. Daher ist ein Vorversuch unbedingt notwendig.

b) Prüfung auf Durchlässigkeit für Eiweißabbauprodukte.

Die Hülsen, die kein Eiweiß durchlassen, werden eine halbe Stunde unter fließendem Wasser ausgewaschen und höchstens für eine halbe Minute in siedendes Wasser getaucht. Nunmehr werden die Hülsen mit 5 *ccm* einer Seidenpeptonlösung beschickt und der gleichen Prozedur unterzogen, wie bei der Eiweißundurchlässigkeitsprüfung; nur muß hier noch strenger darauf geachtet werden, daß keine Verunreinigungen zustande kommen. Man beschickt die Kölbchen mit viel Toluol, damit die

Dialysate möglichst wenig eindunsten. Nach etwa 16 Stunden wird die Ninhydrinreaktion angestellt. Diese Reaktion hängt sehr von der Menge und Konzentration der Dialysate ab und man muß daher die Dialysate mit der Pipette abmessen und nicht, wie bei der Biuretreaktion, abgießen. Die Pipetten müssen absolut rein und trocken sein, darum nimmt man besten für jedes Kölbchen eine besondere Pipette. Man führt die mit dem Finger geschlossene Pipette (um das Aufsaugen des Toluols zu verhindern) durch die Toluolschicht und entnimmt genau 10 *ccm* des Dialysates. Bei der Ninhydrinreaktion macht sich das Toluol störend bemerkbar; besonders stört es das richtige Kochen. Zu dem in absolut reine und trockene Reagenzgläser abgefüllten Dialysat fügt man nun 0.2 *ccm* einer 1proz. wässrigen Ninhydrinlösung hinzu. Die Ninhydrinlösung wird in der Weise hergestellt, daß man 0.1 Ninhydrin in ein 10 *ccm* fassendes Meßkölbchen einschüttet und etwa 8 *ccm* destillierten Wassers hinzufügt. Da das Ninhydrin in Wasser schwer löslich ist, erwärmt man das Kölbchen ganz schwach (z. B. auf Bruttemperatur). Nachdem das Ninhydrin gelöst ist, kühlt man die Lösung ab und füllt das Kölbchen mit destilliertem Wasser bis zum Strich. Um regelmäßiges Kochen zu erzielen, gibt man in jedes Reagenzglas einen Siedestab von etwa 10 *cm* Länge. Die käuflichen Siedestäbe werden in heißem destillierten Wasser gut gewaschen (nicht gekocht, da sie sonst leicht braun werden und bei der Reaktion der Flüssigkeit einen braunen schmutzigen Ton mitteilen), im Brutschrank getrocknet und in einem verschlossenen Glasgefäß aufbewahrt. Natürlich dürfen die Siedestäbe nicht mit den Händen in Berührung kommen, sondern müssen nur mit der Pinzette angefaßt werden. Von dem richtigen Kochen hängt sehr viel ab. Die Flüssigkeit muß so rasch wie möglich zum Sieden gebracht werden, und das Kochen selbst muß sehr intensiv sein (bei schwachem Kochen kommt nämlich die Reaktion manchmal nicht zustande). Das Reagenzglas wird zuerst mit Hilfe eines Halters mitten in die Flamme eines Bunsenbrenners geführt. Die Flamme soll hoch sein. Von dem Moment des Auftretens der ersten Gasblasen an der Wand des Reagenzglases kocht man genau eine Minute. Die ersten Blasen erscheinen etwa nach 5 Sekunden, dann tritt in den nächsten 10—15 Sekunden lebhaftes Sieden ein. Jetzt wird das Reagenzglas an den Rand der Flamme geführt und weiter gekocht. Beim Kochen muß man besonders darauf achten, daß alle Proben gleichmäßig stark gekocht und daher auch gleich eingedunstet werden. Nach einer halben Stunde werden die Resultate notiert. Gewöhnlich bekommt man verschiedene Intensität der Blaufärbung bei den einzelnen Proben. Man wählt eine mittlere Intensität; alle Hülsen, die schwächer oder stärker die Eiweißabbauprodukte durchlassen, werden verworfen. Die guten Hülsen werden gründlich ausgespült, 30 Sekunden in kochendes destilliertes Wasser getaucht und dann in sterilem destillierten Wasser unter Toluol aufbewahrt.

Fehlerquellen bei der Prüfung der Durchlässigkeit für Eiweißabbauprodukte.

Außer den in a) 1., 2. und 3. erwähnten Ursachen kommen hier noch folgende Momente in Betracht:

4. Zu wenig oder auch ungleiche Mengen Toluol in den einzelnen Proben, daher ungleiches Eindunsten der letzteren.
5. Ungleiches Abmessen der einzelnen Proben.
6. Schlecht gereinigte und nicht trockene Meßpipetten.
7. Vorhandensein von Toluol in den Reagenzröhrchen.

II. Organe.

Die Organe müssen ganz vom Blut befreit werden; die möglichst frischen Organe werden zunächst von größeren Blutkoagula befreit und fein zerzupft, wobei man das Bindegewebe möglichst zu entfernen sucht. Dann werden sie unter fließendem Wasser so lange gewaschen, bis die Organmasse schneeweiß erscheint. Weiter wird das Organ 5—6mal in destilliertem Wasser je 5 Minuten lang aufgeköcht. Dann wird die Ninhydrinprobe angestellt, indem etwa 1 g der Organsubstanz mit 5 ccm destillierten Wassers 6 Minuten lang gekocht und abfiltriert wird. Zum Filtrat gibt man nun 1 ccm der 1proz. Ninhydrinlösung und kocht 1 Minute lang (s. oben). Die von ninhydrinreagierenden Substanzen freie Organmasse wird im Exsikkator rasch getrocknet, pulverisiert und trocken aufbewahrt. Wo kein Exsikkator zur Verfügung steht, kann man die Organe in sterilem, destilliertem Wasser unter Toluol aufbewahren, doch verfaulen sie dabei sehr leicht. Bakterieneiweiß wird in gleicher Weise durch Auswaschen und Auskochen von Agar-Reinkulturen dargestellt. Das Gehirn muß noch mit Tetrachlorkohlenstoff im Soxhletschen Apparat extrahiert werden (Lipoidentfernung).

III. Serum.

Das zum Versuche gebrauchte Serum muß ganz frisch und absolut hämoglobinfrei sein. Das Blut entnimmt man am besten in nüchternem Zustand und läßt es bei Zimmertemperatur koagulieren. Das Serum wird abgossen und mindestens 2mal gründlich zentrifugiert.

B. Der Versuch.

Vor dem Versuch wird die trockne Organmasse 5 Minuten in siedendem Wasser aufgeweicht (in etwa 5facher Menge) und dann von der Flüssigkeit abfiltriert. Mit dem Filtrat macht man die Ninhydrinprobe. Jetzt werden die erprobten Hülsen mit je 1.0 ccm Serum und 0.5 g der aufgeweichten Organmasse beschickt, von außen und innen abgespült und in die Kölbchen, die je 20 ccm destilliertes Wasser enthalten, gesetzt. Die Kölbchen kommen auf 36—40 Stunden in den Brutschrank bei 37° C. Nach dieser Zeit wird mit dem Dialysat die Ninhydrinprobe angestellt, wobei alle früher besprochenen Kautelen zu berücksichtigen sind. Von außerordentlicher Wichtigkeit sind bei den Versuchen Kontrollen mit dem Serum allein. Die Resultate der Versuche können folgende sein: 1. Serum allein negativ, Serum und Organ positiv. Versuch positiv; 2. Serum allein negativ, Serum und Organ negativ. Versuch negativ; 3. Serum allein positiv, Serum und Organ positiv. Versuch zweideutig. In letzterem Falle kann man den Versuch für positiv nur dann halten, wenn Serum + Organ eine bedeutend stärkere Reaktion gegeben haben, als das Serum allein.

Literatur.

- Sachs u. Ritz*, Experim. spezif. Diagnostik mittelst Agglutination, Bakterizidie und Komplementbindung. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 3, 1913.
- Uhlenhuth u. Steffenhagen*, Die biologische Eiweiß-Differenzierung mittelst der Präzipitation unter besonderer Berücksichtigung der Technik. Ebenda.
- Köhler*, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, 1901.
- R. Pfeiffer*, Die Differentialdiagnose der Vibrionen mit Hilfe der Immunisierung. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 19, 1895.
- Marx*, Experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibliothek von *Coler*, Bd. 9, Berlin, Hirschwald, 3. Aufl., 1914.
- Sauerbeck*, Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung. *Lubarsch und Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie“, Jahrg. 1907.
- Wassermann u. Schütze*, Über eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Berliner klin. Wochenschr., 1901.
- Pfeiffer u. Kolle*, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und Reagenzglase. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.
- Neufeld u. Rimpau*, Über die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 40.
- Uhlenhuth*, Praktische Ergebnisse der forensischen Serodiagnostik des Blutes. Deutsche med. Wochenschr., 1902.
- Aschoff*, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena, G. Fischer, 1902.
- Sachs*, Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. *Lubarsch und Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie“, Jahrg. 1902.
- Bordet u. Gengou*, Annales de l'Institut Pasteur, 1901.
- Wassermann u. Bruck*, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
- Kolle u. Wassermann*, Über Meningokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
- Bine u. Lissner*, Technik der Opsoninbestimmung. Münchener med. Wochenschr., 1907.
- Volk u. Kreissl*, Technik und Methodik der Agglutination. Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus und Levaditi*. Jena, G. Fischer, 1909, Bd. 2.
- Citron*, Technik der *Bordet-Gengouschen* Komplementbindungsmethode in ihrer Verwendung zur Serodiagnostik der Infektionskrankheiten. Ebenda.
- Ascoli*, Technik der Thermopräzipitinreaktion bei Milzbrand. Berl. tierärztl. Wochenschrift, 1911, Nr. 22.
- Abderhalden*, Abwehrfermente des tierischen Organismus gegen körper-, blutplasma- und zellfremde Stoffe und ihre diagnostische Bedeutung zur Prüfung der Funktion der einzelnen Organe. 3. Aufl., Berlin, J. Springer, 1913.

14. VORLESUNG.

Allgemeines über Bakteriotherapie und Serumtherapie.

I. Bakteriotherapie und die Bedeutung der Opsonine und bakteriotropen Substanzen.

Die Bakteriotherapie, d. h. die spezifische Behandlung von Krankheiten mit Bakterienpräparaten, steht in einem innigen Zusammenhange mit der Serumtherapie. Sie ist nicht nur zeitlich deren Vorläufer gewesen, sondern sie wird auch dadurch in Beziehung zur Serumtherapie gebracht, daß im Serum der mit Bakterienpräparaten behandelten Kranken spezifische Stoffe ganz ähnlicher Art auftreten, wie sie sich im Serum gesunder Menschen und Tiere, die mit Bakterienprodukten behandelt werden, finden lassen. Es sollen hier nur die prinzipiell wichtigen Tatsachen über die spezifische Bakteriotherapie bei Infektionen mitgeteilt werden, die beweisen, daß es sich hier um eine spezifische Immunisierung während der Krankheit handelt. Aus dieser Begriffsumschreibung ergibt sich schon, daß wir unter Bakteriotherapie nicht diejenige Therapie verstehen, bei welcher kranken Menschen zu Heilzwecken heterologe Krankheitserreger einverleibt werden, z. B. die Einimpfung von Erysipelerregern bei Krebskranken oder die Anwendung von Hefepräparaten zur Heilung der Furunkulose. Bei der Impfung Krebskranker mit Erysipel handelt es sich um eine nicht spezifische Beeinflussung eines Krankheitsprozesses durch Erregung eines anderen; das karzinomatöse Gewebe zerfällt infolge des Ablaufes eines künstlich mit lebenden Streptokokken hervorgerufenen Erysipels. Es ist in diesem Falle also mehr die Wirkung der Entzündung, die reichlichere Zufuhr von Lympheflüssigkeit und die Änderung der Zirkulationsbedingungen, die zuweilen eine retrogressive Metamorphose des Karzinoms herbeiführt. Bei der Verwendung von Bakterienpräparaten könnte auch die nichtspezifische Erhöhung der Widerstandsfähigkeit therapeutisch in Frage kommen. Diese beruht zum Teil auf einer erhöhten Neubildung von weißen Blutzellen, die ins Blut oder in einzelne erkrankte Gewebe übertreten, auf einer Verstärkung der phagozytären Tätigkeit der Freßzellen und vielleicht auf einer Vermehrung der Komplemente bzw. Opsonine (Alexine); sie wird gewöhnlich als Resistenz bezeichnet.

Begriffsumgrenzung.

Geschicht-
liches.

Als klassisches Beispiel für die spezifische Bakteriotherapie kann die Behandlung Tuberkulöser mit Tuberkulin angeführt werden. *Robert Koch* war bekanntlich der Erste, der die Behandlung einer chronischen Infektionskrankheit mit abgetöteten Kulturen ihrer Erreger und deren Giften einführte. *Koch* versuchte zuerst durch intraperitoneale Einverleibung abgetöteter Tuberkelbazillen die Heilung tuberkulöser Meerschweinchen herbeizuführen. Er wurde hierdurch nicht nur der Begründer der ätiologischen Therapie der Infektionskrankheiten, sondern diese Versuche führten, wie *Ehrlich* betont, auch zur Entdeckung einer fundamentalen Tatsache, zu der Erkenntnis der lokalen Tuberkulinreaktion, und damit zu der ersten Stufe des jetzt so stolzen Gebäudes der Anaphylaxieforschung. *Koch* vermutete dann weiter, daß die Reaktionen der tuberkulösen Herde mit den Heilungsvorgängen in Zusammenhang stünden, und suchte den die Herdreaktion hervorrufenden Stoff zu gewinnen. Das gelang ihm durch die Herstellung des Tuberkulins, eines Glycerinextraktes der Kulturen. Der Einverleibung solcher Bakterienprodukte folgen spezifische Reaktionen, die neben therapeutischen Effekten auch diagnostische Rückschlüsse ermöglichen. Die Erklärung der Tuberkulinreaktion im Körper ist noch keineswegs vollständig gelungen und gibt auch heute noch zu lebhaften Kontroversen Veranlassung; das Nähere muß beim Kapitel „Tuberkulose“ nachgesehen werden. Es sei hier nur kurz bemerkt, daß die spezifische Bakteriotherapie der Tuberkulose, gleichgültig, welches der zahlreichen, mehr oder minder wertvollen Tuberkulinpräparate angewendet wird, nicht nur klinische Erfahrung voraussetzt, sondern auch eine sorgfältige Beobachtung des einzelnen Falles und eine sachgemäße Individualisierung verlangt. Das Körpergewicht des Kranken, die Fieberkurve, der Verlauf der Allgemein- und Lokalreaktion und die Symptome von seiten der verschiedenen Organe müssen für die Methode der Behandlung maßgebend sein. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen Injektionen und namentlich die Dosierung des Präparates verlangen eine dauernde Überwachung des Kranken, wie sie am besten in Sanatorien durchgeführt wird. Auch die Berücksichtigung der Mischinfektion, das Studium der Ausbreitung des Krankheitsprozesses darf nicht vergessen werden. Es muß, mit anderen Worten, eine sorgfältige Auswahl der Fälle seitens des Arztes, der hier Kliniker und Immunisator zu gleicher Zeit ist, für die Behandlung erfolgen. Diese von *R. Koch* aufgestellten Gesichtspunkte sind auch von hervorragenden Klinikern anerkannt, die unter Führung von *Sahli*, *v. Pirquet*, *Bandelier* und *Roepke* u. a. überzeugte Anhänger der Tuberkulintherapie der Tuberkulose geworden sind.

Bei akuten Infektionskrankheiten wurde das Prinzip der spezifischen Bakteriotherapie zuerst von *Beumer* und *Peiper* und nach ihnen von *Petruschky* versucht. Diese Autoren behandelten Typhuskranken mit dem von lebenden Bakterien befreiten Filtrate von Typhuskulturen oder mit abgetöteten Agarkulturen der Typhusbazillen. Die Heilerfolge waren allerdings so gering, daß diese Versuche von anderen Autoren nicht weiter verfolgt wurden und deshalb bald in Vergessenheit gerieten.

Einen neuen Aufschwung hat die Bakteriotherapie nicht nur der akuten, sondern auch einiger chronisch verlaufenden bakteriellen

Bedeutung
der Opsonine
und Bakterio-
tropine für
die Bakterio-
therapie.

Infektionskrankheiten genommen mit der Einführung einer neuen Technik zur Verfolgung des Immunisierungsverlaufes durch *Almroth Wright*. Dieser untersuchte die opsonische Kraft des Blutserums von Menschen, die an Furunkulose litten, und stellte fest, daß bei ihnen der Gehalt des Serums an Staphylokokken-Opsoninen im Vergleich zu Gesunden erheblich herabgesetzt war. Die Ausdehnung der gleichen Versuche auf chronische lokale Tuberkulose zeigte, daß hier ähnliche Verhältnisse vorlagen. *Wright* versuchte nun die opsonische Kraft des Blutserums der an lokalisierten Staphylokokken- und Tuberkulose-Infektionen leidenden Menschen zu erhöhen. Der Ausdruck „opsonische Kraft“ ist allerdings, wie wir sehen werden, nicht ganz zutreffend, denn es handelt sich bei dem mit spezifischen Produkten behandelten Menschen nicht mehr um die Wirkung von Opsoninen, d. h. denjenigen thermolabilen Stoffen des Normalserums, welche die Bakterien phagozytierbar machen, sondern um die Wirkung von Bakteriotropinen, d. h. den thermostabilen spezifischen Antikörpern. *Wright* erklärt das Fehlen dieser zur Heilung der Infektion nötigen Stoffe bei den mit Furunkulose und lokaler Tuberkulose der Haut behafteten Menschen mit einer mangelhaften Antikörperbildung infolge ungenügender Resorption der Antigene. Bei denjenigen Menschen, bei denen z. B. die Furunkel spontan ausheilen, findet vom lokalen Krankheitsherde aus eine heftigere Antigenresorption statt und es erfolgt hierdurch eine spontane Antikörperbildung, die bei genügender Durchströmung der erkrankten Stellen mit Bakteriotropinen zur Heilung führt. Derartig spontane Immunisierungen bei lokalen Krankheiten sind, wie *Wright* sich ausdrückt, bedingt durch „Autoinokulation“. Es wird angenommen, daß durch bestimmte äußere oder innere Ursachen, z. B. eine stärkere Körperbewegung, Krankheitserreger oder deren Gifte ins Blut eindringen und nun den Reaktionsprozeß des Körpers auslösen. Von *Wright* wird der ganze spontane Heilungsvorgang und auch die infolge Einverleibung spezifischer Produkte eintretende Heilung chronischer Infektionen zurückgeführt auf die vermehrte Bildung der die Bakterien phagozytierbar machenden Antikörper.

Es müssen nach *Wright* also zwei Faktoren zusammenwirken, wenn eine chronische, nicht zur Heilung neigende Infektion bakteriotherapeutisch mit Erfolg beeinflußt werden soll. Erstens ist die Erzeugung von Antikörpern anzuregen und zweitens müssen Maßnahmen getroffen werden, um die lokal erkrankten Körperstellen mit den spezifischen Antikörpern reichlich zu versorgen. Der erste Faktor ist gegeben in richtig dosierter Einverleibung der abgetöteten Erreger der betreffenden Infektion, die am besten aus den Krankheitsprodukten des Kranken, bei dem die Immunisierung vorgenommen werden soll, zu züchten sind (sog. „Autovakzine“). Durch lokale Maßnahmen, z. B. Kataplasmen, Bestrahlung mit differentem Licht, Einführung von osmotisch wirkenden Substanzen (z. B. Zucker) in die Gewebe, muß die zweite Bedingung erfüllt werden, damit das Blut und die Lymphe, welche die Antikörper enthalten, den Geweben reichlicher zugeführt werden.

Keinesfalls ist es gerechtfertigt, verallgemeinernd die Opsonine und Bakteriotropine zur Erklärung aller Immunisierungsvorgänge heranzuziehen und ihnen eine ganz über-

ragende Bedeutung gegenüber den allgemein als spezifisch anerkannten wohlcharakterisierten Antikörpern zuzuweisen, wie dies schon von einzelnen Autoren versucht worden ist. Eine derartige Anschauung kann schon deshalb nicht zutreffend sein, weil in vielen Fällen die Phagozyten allein, ohne irgend welche Beeinflussung durch Opsonine oder Bakteriotropine, in vitro Bakterien aufnehmen. Es hängt vielfach auch von der Eigenart eines Bakterienstammes ab, ob er leicht oder schwer phagozytierbar ist. Bei Milzbrandbazillen und Streptokokken geht die Phagozytierbarkeit mit der Virulenz parallel, bei Pest- und Diphtheriebazillen dagegen nicht. Die Ursachen der spontanen Phagozytose sind noch nicht genügend erforscht. In ihr ist jedenfalls ein beachtenswerter Einwand gegen die Verallgemeinerung der Opsoninlehre gegeben.

Dosierung
des
Impfstoffes.

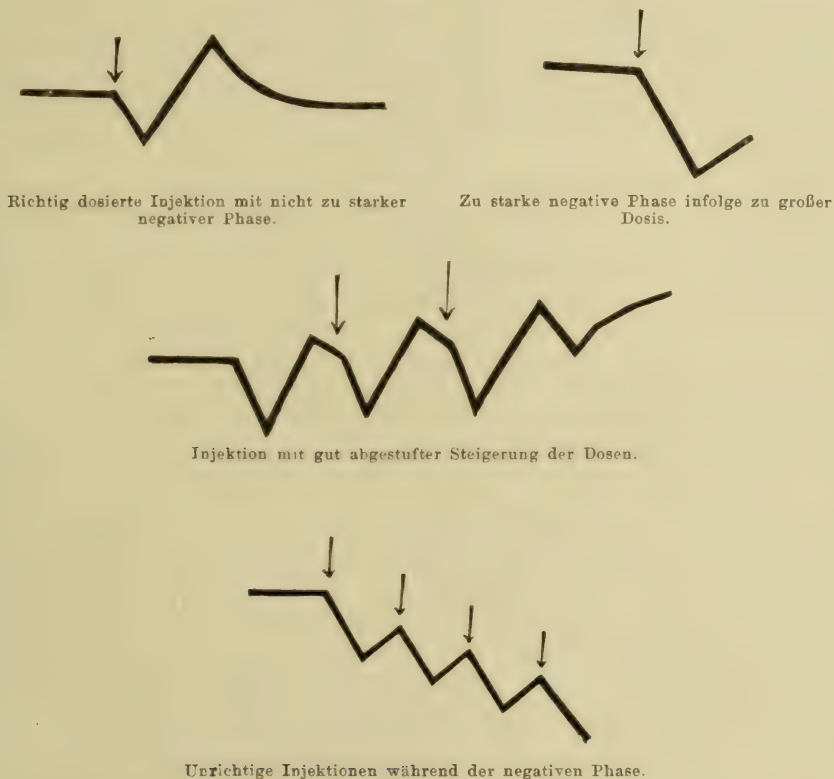
Von größter Wichtigkeit für die Erfolge aller bakteriotherapeutischen Maßnahmen ist die Dosierung des Impfstoffes, denn nur bei Einverleibung ganz bestimmter, individuell außerordentlich verschiedener Mengen des Bakterienpräparates erfolgt eine dem Heilungsverlauf günstige Reaktion. Der opsonische Index, namentlich seine Schwankungen, werden von *Wright* und seiner Schule für klinisch-diagnostische und prognostische Schlüsse, z. B. bei der Tuberkulose, und für die Dosierung der Impfstoffe und die Festsetzung der Zeitintervalle, in denen die Injektionen erfolgen sollen, benutzt.

Die therapeutischen Effekte, die durch Einverleibung der Impfstoffe erzielt werden, lassen sich nach *Wright* durch die Registrierung des opsonischen Index in Form von Kurven verfolgen. *Wright* warnt auf Grund seiner genauen Indexbestimmungen vor allem vor der Verabreichung zu großer Dosen und vor Ausführung der Injektionen zu unrichtigen Zeiten. Auf jede Einspritzung des Impfstoffes soll nach *Wright's* Theorie eine Abnahme der im Blute zirkulierenden Opsonine folgen, die als „negative Phase“ bezeichnet wird. Auf sie folgt eine positive Phase. Es kommt, wenn man gute Resultate erzielen will, darauf an, die jeweils folgenden Injektionen immer während der positiven Phase so vorzunehmen, daß ein Anstieg der Kurve erfolgt. Werden die Einspritzungen des Impfstoffes immer gerade während der negativen Phase ausgeführt, so resultiert nicht der gewünschte Aufstieg der Kurve, sondern ein Abfall (Fig. 50). Der letztere Fall soll sich nach *Wright* besonders dann leicht einstellen, wenn eine zu große Injektionsdosis gewählt und dementsprechend die negative Phase zu groß wird. Es wird also bei unrichtiger Leitung des Immunisierungsvorganges nicht nur keine günstige, sondern direkt eine den Verlauf des Krankheitsprozesses schädigende Wirkung ausgeübt.

Durch genaue Verfolgung des sogenannten opsonischen Index soll sich nach *Wright* für jedes Individuum und für jede Injektion die Dosis des Impfstoffes feststellen lassen, die eine nur von geringer negativer Phase gefolgte Erhöhung des opsonischen Index zur Folge hat. Wird nun im richtigen Zeitintervall eine richtig dosierte zweite Injektion verabreicht, so erfolgt eine neue Erhöhung des opsonischen Index und damit die Auslösung des Heilungsvorganges. Werden die Dosen zu gering gewählt, so erfolgt die Bildung der Antigene zu langsam und der gewünschte Erfolg bleibt aus. Die Dosierung ist das Schwierigste bei der spezifischen Therapie, selbst wenn man die *Wright'sche*

Opsonintechnik, wie sie im vorigen Kapitel geschildert wurde, beherrscht. Denn die Bestimmung des opsonischen Index ist selbst für den Geübten nicht nur mit Schwierigkeiten verknüpft, sondern bietet auch noch mancherlei Fehlerquellen dar. Daß wir manche lokalen Infektionen, vor allem die Furunkulose und gewisse Coliinfektionen (z. B. der Gallenwege und der Blase), chronische Eiterungen und ähnliche lokale Prozesse durch spezifisch bakteriotherapeutische Anwendung der abgetöteten Erreger günstig beeinflussen können, diese Errungenschaft ist zweifellos mit Freuden zu begrüßen.

Fig. 50.



Aber dem Verfahren haften vorläufig doch noch mannigfache Mängel an, die sich namentlich auf die zeitraubende Technik und die Beurteilung der erhaltenen Zahlenwerte beziehen und deren Beseitigung der experimentellen Forschung schwierige Aufgaben stellt. Aus diesen Gründen wird trotz aller Erfahrung und Sorgfalt nicht immer ein Erfolg zu erzielen sein.

Aus dem Mitgeteilten geht hervor, daß die Behandlung der Lungentuberkulose mit *Kochs* Tuberkulin doch unter anderen Gesichtspunkten zu betrachten ist, als die Behandlung der lokalen Tuberkuloseformen durch *Wright*. Denn bei der Lungentuberkulose findet stets eine Resorption von Antigenen statt. Nach *Wright* soll es allerdings gelingen,

durch Bettruhe die sogenannten unzweckmäßigen „Autoinokulationen“, die bei empfindlichen Tuberkulösen oft durch kleine Ursachen (z. B. Spaziergänge) ausgelöst werden und unter Umständen negative Phasen herbeiführen, zu unterdrücken. *Wright*, dessen Verdienste um die Bakteriotherapie übrigens nicht geschmälert werden sollen, ist hier zum Teil etwas reichlich schematisch und theoretisierend vorgegangen. Je mehr die spezifische Bakteriotherapie in neuerer Zeit Gemeingut der Kliniker und Praktiker geworden ist, um so häufiger hat sich ergeben, daß die Benutzung des opsonischen Index nach dem Vorgange von *Wright* bei der praktischen Durchführung bakteriotherapeutischer Eingriffe für die Erfolge der Behandlung nicht nur überflüssig, sondern geradezu irreführend ist. Bei chronischen Infektionskrankheiten, namentlich bei der Tuberkulose, darf für die Dosierung des bakteriotherapeutischen Präparates und für die Bestimmung der Zeitintervalle, in denen die Injektionen sich folgen sollen, nicht einseitig die Bestimmung des opsonischen Index maßgebend sein. Als mindestens ebenso wichtig muß die genaue klinische Beobachtung der Kranken, namentlich des Fieberverlaufes und des Allgemeinzustandes, gelten.

Mit den besten Erfolgen wird deshalb von den meisten Klinikern die Bakteriotherapie der chronischen wie akuten, der ausgebreiteten wie der streng lokalisierten Infektionen so durchgeführt, daß man sich an die feststehenden Regeln der Immunitätslehre hält. Man verfährt so, wie es bei allen künstlichen aktiven Immunisierungsprozessen, namentlich da, wo man eine hohe Immunität und einen starken Gehalt des Serums an Schutzstoffen erzielen will, die Immunisierungspraxis vorschreibt: man beginnt die Behandlung mit kleinen Dosen, vielfach solchen, die unter der Reaktionsschwelle liegen, und steigt allmählich und unter Berücksichtigung der Fieberbewegungen, der lokalen und allgemeinen Reaktionen in mehr oder weniger großen Intervallen mit den Dosen, bis der gewünschte therapeutische Effekt erzielt ist. Die bakteriotherapeutische Behandlung der Furunkulose, Akne und anderer Staphylokokkenkrankungen der Haut (Pyodermie etc.), der Arthritis und Orchitis gonorrhoeica und der gonorrhoeischen Adnexerkrankungen beim Weibe, der Cystitis bakterieller Ätiologie und der chronischen Streptokokken-Infektionen der Drüsen, Tonsillen, Gelenke hat, als man unter Verzicht auf die zeitraubenden Indexbestimmungen nach obigen Grundsätzen verfuhr, große praktische Bedeutung gewonnen und dazu geführt, für die Zwecke des praktischen Immunisators Impfstoffe von möglichst großer Immunisierungsbreite herzustellen.

Im allgemeinen ist die Bakteriotherapie bei allen mit Fieber verlaufenden Infektionen kontraindiziert, da die Injektion der Impfstoffe schon an und für sich Fieber hervorruft. Besteht also bei einem Kranken, der bakteriotherapeutisch behandelt werden soll, Fieber, so ist zunächst durch Bettruhe, passive Immunisierung mit spezifischen Serumpräparaten, durch Antipyretika, leukozytoseerregende Mittel etc. das Absinken des Fiebers zu erstreben. Erst wenn dies erreicht ist, ist ein bakteriotherapeutisches Eingreifen angezeigt, um durch Erzielung einer möglichst hohen aktiven Immunität eine völlige Heilung herbeizuführen und Rezidiven vorzubeugen.

Die polyvalenten Impfstoffe werden meistens von Agarkulturen, die in Bouillon suspendiert und bei 56–60° C abgetötet sind, gewonnen und auf Sterilität und Unschädlichkeit im Tierversuch geprüft. Für die Zwecke des ärztlichen Praktikers werden sie in Kästchen abgegeben, in denen das Material für eine vollständige bakteriotherapeutische Kur enthalten ist; sie sind in abgestufter Konzentration in Ampullen abgefüllt, auf denen jedesmal die Menge der in 1 ccm enthaltenen Keime angegeben ist, z. B.

2	Ampullen	A	mit je	25 Millionen Keimen in 1 ccm
2	"	B	" "	50 " " " 1 "
2	"	C	" "	100 " " " 1 "
2	"	D	" "	200 " " " 1 "

Bei der praktischen Durchführung der Behandlung wird im allgemeinen mit der niedrigsten Dosis oder deren Hälfte begonnen, also werden z. B. als Anfangsdosis 0.5–1 ccm = 12½–25 Millionen Keime subkutan oder intramuskulär in die Glutäen injiziert. Wenn eine deutliche, allgemeine Reaktion (Temperatursteigerung) eintritt, so wird nach 4 Tagen die Dosis wiederholt. Tritt gar keine Reaktion oder nur eine sehr geringe ein, so wird mit der Dosis bei den folgenden Injektionen in 3–4tägigen Zwischenräumen langsam ungefähr nach folgendem Schema gestiegen:

1 ccm	B	=	50 Millionen Keime
je 1 "	A und B	=	75 " "
1 "	C	=	100 " "
1 "	D	=	200 " "
je 1 "	C und D	=	300 " "
1 "	E	=	500 " "

Je nach den erzielten Erfolgen und der Intensität der lokalen oder allgemeinen Reaktionen können natürlich Abweichungen von diesem Schema angebracht sein.

II. Allgemeines über Serumtherapie.

Die weitaus größte Bedeutung unter den spezifischen Behandlungsmethoden, die wir bei Infektionskrankheiten anwenden, kommt bis jetzt zweifellos der Einverleibung spezifischer Antitoxine zu. Eine Vorbedingung für die Entdeckung der Antitoxine war der Nachweis der Bakterientoxine, im besonderen der Diphtherie- und Tetanusgifte. Nur wenige Jahre nach der Auffindung des wasserlöslichen Diphtherietoxins durch Roux und Yersin und unabhängig von diesen Forschern durch Löffler und nach der unter Kochs Leitung von Kitasato ausgearbeiteten Methode der Gewinnung des löslichen Tetanustoxins wurden bekanntlich die Antitoxine durch Behring entdeckt. Die Methoden systematischer Gewinnung von hochwertigen Antitoxinen zu finden und exakte Verfahren für deren Wertbestimmung auszuarbeiten, war dem klaren Blick Ehrlichs vorbehalten. Wie groß der Anteil Ehrlichs an dem jetzt Erreichten ist, kann besonders übersichtlich an der Hand der ausgezeichneten Monographie Ottos „Die staatliche Prüfung der Heilsera“ ersehen werden. Die in experimenteller Arbeit von zahlreichen Forschern, unter denen besonders auch Knorr und Wernicke zu nennen sind, für Diphtherie-Toxin und -Antitoxin festgestellten Tatsachen wurden auch beim Tetanus-Toxin und -Antitoxin bestätigt und erweitert.

Die antitoxische Serumtherapie hat, wie bereits an früherer Stelle (S. 156) ausgeführt wurde, auch bei Vergiftungen durch pflanzliche und tierische Gifte praktische Erfolge gezeitigt.

Die Heil- und Schutzstoffe eines Serums gelangen nur dann zur vollen Wirkung, wenn ihre Konzentration im Körper der zu heilenden oder zu immunisierenden Individuen einen gewissen Schwellenwert

Geschichtliches.

erreicht. Ist dieser Wert erreicht, so tritt die Wirkung der Antikörper eines Serums rasch ein. Außer der Konzentration der Sera ist es für die Heilwirkung derselben von großer Bedeutung, daß sie auch an den Ort der Infektion gelangen können. Dieser letztere ist also für den Erfolg der Serumtherapie nicht gleichgültig, weil die verschiedenen Gewebe des Körpers in sehr ungleichem Maße mit Blut versorgt sind und demgemäß auch die Antikörper, selbst wenn sie intravenös injiziert werden, nicht in derselben Menge erhalten. Die Subkutis, das Auge, die Hirnhäute weisen bei passiv immunisierten Tieren stets weniger Antikörper auf, als die blutreichen inneren Organe, z. B. Lunge, Leber, Milz, Knochenmark etc. Es muß die weitere Aufgabe der Forschung auf dem Gebiete der Serumtherapie und Bakteriotherapie sein, diese durch die Verteilungsverhältnisse bedingten Schwierigkeiten zu überwinden.

*Staatliche
Kontrolle
der Sera.*

Als unerläßliche Vorbedingungen für die Anwendung von Serumpräparaten beim Menschen müssen wir — gleichgültig, ob therapeutische oder prophylaktische Zwecke verfolgt werden — verlangen, daß sie absolut keimfrei und längere Zeit haltbar sind, ohne daß sie ihre spezifischen Eigenschaften einbüßen. Weiterhin muß eine Garantie dafür geboten werden, daß die Serumpräparate auch einen genügenden Gehalt an therapeutisch und prophylaktisch wirksamen Stoffen aufweisen. Die Erkenntnis der Notwendigkeit, daß für jedes den Ärzten zugängliche Serumpräparat diese Bedingungen erfüllt werden, hat dazu geführt, entweder die Herstellung der Serumpräparate zu verstaatlichen oder sie obligatorisch einer staatlichen Kontrolle zu unterwerfen. Die Herstellung von Serumpräparaten in Staatsinstituten ist nur in wenigen kleinen Ländern durchgeführt. In großen Staaten würde eine derartige Zentralisierung des Betriebes mit gewissen Schwierigkeiten und unter Umständen sogar Nachteilen verknüpft sein. Überall da, wo der Staat die Herstellung nicht selbst übernimmt, müssen die seitens privater Laboratorien hergestellten Serumpräparate auf ihre spezifischen Stoffe und auf ihre Unschädlichkeit und Keimfreiheit staatlich geprüft werden. Es sind ferner gesetzliche Bestimmungen notwendig, um die Gewinnung der Präparate zu kontrollieren.

Zur Immunisierung werden in erster Linie Pferde benutzt, weil ihr Serum im Vergleich zu dem aller anderen größeren Tiere am wenigsten toxische Eigenschaften für den Menschen hat. Im Kapitel „Anaphylaxie“ ist auf diese Giftigkeit der Sera von verschiedenen Tierarten bereits eingegangen worden. Alle zur Serumgewinnung dienenden Pferde müssen völlig gesund sein und werden einer dauernden tierärztlichen Kontrolle unterstellt. Neben der dauernden Stallkontrolle werden unvorhergesehene Revisionen durchgeführt. Die Abfüllung des Serums erfolgt in Gegenwart eines Kontrollbeamten, der die Serumpräparate bis zur Freigabe durch die Prüfungsstelle unter Plombenverschluß hält. Nur solche Serumpräparate werden zum Verkaufe freigegeben, die sich als keimfrei und im Tierversuch als unschädlich, namentlich frei von Tetanusbazillen oder Tetanusgift erwiesen haben, und die endlich bezüglich ihres Gehaltes an spezifischen Stoffen den staatlichen Normen entsprechen. Ein Jahr nach der ersten Prüfung wird eine Probe jeder Kontrollnummer nochmals geprüft. Sobald der Gehalt an Immunitäts-

einheiten über das unterste zulässige Maß hinaus abgenommen hat, wird das gesamte Serum dieser Nummer eingezogen und vernichtet. Die Prüfung auf spezifische Stoffe hat nach staatlich genehmigten Vorschriften zu erfolgen. Für die antitoxischen Serumpräparate sind fast allgemein die von *Ehrlich* in die Praxis eingeführten Wertbestimmungsmethoden angenommen worden, die in den einschlägigen Kapiteln besprochen werden sollen.

Nicht so einfach gestaltet sich die Prüfung der antiinfektiösen Serumpräparate, in denen keine Antitoxine nachweisbar sind, oder bei denen die antitoxische Quote nur gering ist im Verhältnis zu den anderen darin vorhandenen spezifischen Stoffen. Es gibt kaum eine Infektionskrankheit des Menschen oder der Tiere, bei der nicht die Serumtherapie in irgend einer Form vorgeschlagen wäre. Aber aus der großen Zahl der antiinfektiösen Serumpräparate werden heute nur noch die folgenden mit mehr oder weniger großem Erfolge angewandt: Streptokokkenserum, Pestserum, Dysenterieserum, Meningokokkenserum und Pneumokokkenserum. Außerdem hat sich noch bei einigen akut verlaufenden Tierkrankheiten die Serumtherapie oder die Schutzimpfung mit Hilfe des antiinfektiösen Serums oder eine kombinierte Anwendung von Serum und Infektionserregern bewährt. Es gilt dies vom Rinderpest-, Schweineseuche-, Schweinerotlaufserum.

*Anti-
infektiöse
Sera.*

Die Einzelheiten der Herstellung, der Anwendungs- und Wirkungsweise dieser Präparate sind in den speziellen Kapiteln dieses Buches besprochen. Es sollen hier nur noch einige allgemeingültige Sätze zusammenfassend formuliert werden. Alle Serumpräparate, von denen hier die Rede ist, sind spezifisch in ihrer Wirkung, d. h. sie beeinflussen nur diejenigen Infektionserreger oder ihre Gifte, mit denen sie hergestellt sind. Es ist aber für die experimentelle Prüfung nicht gleichgültig, welche Methode man anwendet, um die Spezifität nachzuweisen. Für die Wertbestimmung der genannten antiinfektiösen Serumpräparate, die als Grundbedingung für ihre Verwendung beim Menschen gilt, lassen sich für alle Fälle geltende allgemeine Regeln nicht aufstellen. Es sind deshalb auch diese Serumpräparate in Deutschland nicht obligatorisch, sondern nur fakultativ zur Prüfung in der staatlichen Prüfungsanstalt zugelassen. Die Prüfung der spezifischen Stoffe sollte grundsätzlich unter Heranziehung des Tierversuches erfolgen, wenngleich auch der Nachweis spezifischer Stoffe *in vitro* sehr wohl als ein Anhaltspunkt dafür benutzt werden kann, ob das Präparat in richtiger Weise hergestellt ist und Aussicht auf Erfolg bietet.

Wir wissen, daß die Wirksamkeit der Serumpräparate auf der Anwesenheit von spezifischen Stoffen beruht. Wir haben, wenn wir von den Antitoxinen absehen, bis jetzt 4 voneinander verschiedene Arten von Antikörpern kennen gelernt, die Bakteriolyse, Agglutinine, Präzipitine und Bakteriotropine, und über ihre Bedeutung für die Immunitätslehre und über ihre therapeutische Verwertung in den vorhergehenden Kapiteln das Wichtigste mitgeteilt. Als fünfte Art werden von denjenigen Autoren, die eine Verschiedenheit der komplementverankernden Stoffe von den bereits aufgezählten annehmen, die komplementbindenden Antikörper betrachtet. Man muß allerdings bezüglich

*Spezifische
Stoffe der
anti-
infektiösen
Sera.*

der letztgenannten Stoffe im Auge behalten, daß sie sich von den komplementbindenden nichtspezifischen Stoffen, die keine Antikörper sind, vielfach nicht trennen lassen.

Die Immunsera lassen sich nicht in verschiedene scharf abgrenzbare Klassen einteilen, je nachdem sie Bakteriolyse, Agglutinine, Präzipitine oder Bakteriotropine enthalten, schon deshalb nicht, weil meistens mehrere dieser Körper nebeneinander in ihnen vorhanden sind. Wir sind sogar über die Art der Wirksamkeit verschiedener Serumpräparate noch keineswegs vollkommen orientiert, trotz des Nachweises des einen oder anderen dieser Stoffe in ihnen. Die beim Menschen oder auch im Tierversuch beobachtete Heilwirkung beruht vielleicht zum Teil auf ganz anderen Wirkungen, als sich durch den Nachweis der genannten Stoffe a priori annehmen läßt. Es empfiehlt sich deshalb allgemein, die nicht vorwiegend antitoxischen Sera als antiinfektiöse Serumpräparate zu bezeichnen. Diese Bezeichnung bringt zum Ausdruck, daß die Wirkung der Sera sich gegen die lebenden Infektionsstoffe richtet, und läßt es offen, wie diese Wirkung im einzelnen zustande kommt. Antiinfektiöse Wirkungen kommen auch den normalen Sera verschiedener Tiere bei Verwendung großer Dosen gegenüber einer ganzen Anzahl lebender Infektionserreger zu. Diese Wirkung großer Dosen normalen Serums ist keine spezifische und ist auf die Wirkung von Stoffen, die in mehr oder weniger großer Menge in jedem Serum gegenüber verschiedenen Bakterien vorhanden sind, zurückzuführen. Durch die Immunisierung der Tiere mit spezifischen Antigenen werden diese Stoffe im Körper der Immuntiere angereichert.

Gerade durch neuere Untersuchungen über die Gewinnung von Stoffen, welche die Endotoxine verschiedener Bakterien neutralisieren sollen, ist es klar geworden, wie wenig eine streng schematische Klassifizierung der Serumpräparate nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse gerechtfertigt ist. Auf Grund der Angaben einiger Forscher — unter denen namentlich *Mc Fadyen* zu nennen ist —, daß es ihnen gelungen sei, bei Bakterien, mit denen wir bisher nur wesentlich bakteriolytische oder agglutinierende bzw. bakteriotrope Sera herstellen konnten, lösliche Endotoxine und hiergegen Antitoxine herzustellen, läßt ein Teil der Autoren die Annahme zu, daß alle antiinfektiösen Sera eine gewisse Quote Antiendotoxine enthalten. Soviel läßt sich, obwohl die Frage der Gewinnung von Antiendotoxinen noch nicht ganz spruchreif ist, sagen, daß bei Benützung der bis jetzt bekannten Methoden sich mit Hilfe der fest an die Bakterienzelle gebundenen Gifte, d. h. der Endotoxine, keine solchen Antikörper herstellen lassen, für die *Ehrlichs* Gesetz der Multipla wie für die echten Antitoxine gilt. Das gleiche gilt für Gifte, die von manchen Infektionserregern nur im lebenden Körper von Mensch und Tier gebildet werden und zum Teil mit den Aggressinen *Kruses* (S. 252) identisch sind oder mit den histogenen Giften, auf die *Conradi* und *Bieling* beim Gasödem hingewiesen haben. Wir müssen annehmen, daß die zum Tode führende Folge der Infektion mit gewissen Bakterien, z. B. bei den Streptokokkenkrankheiten, bei Pest und Milzbrand, die doch in letzter Instanz auf Giftwirkungen beruht, durch derartige, durch Wechselwirkung von Infektionserregern und Zellen entstehenden Gifte bedingt ist, die fremd-

artiger, labiler Natur sind und in Reinkulturen der Infektionserreger *in vitro* nicht entstehen, weil dort die Wechselbeziehungen zwischen lebenden Körperzellen und Bakterien nicht vorhanden sind. Aus diesem Grunde können wir auch den Standpunkt der Autoren nicht vertreten, die einen Unterschied zwischen Toxinen und Endotoxinen nicht zugeben wollen. Die Fähigkeit, Antikörper nach dem Gesetz der Multipla zu erzeugen, kommt eben den Endotoxinen im Gegensatz zu den leicht von der Bakterienzelle losgelösten, sezernierten Giften, den Toxinen im engeren Sinne, nicht zu. Es ist allerdings möglich, durch Vorbehandlung von Tieren mit großen Mengen von Endotoxinen gewisse antiendotoxische Wirkungen dem Serum solcher Tiere zu verleihen.

Diese antiendotoxischen Wirkungen sind durch die Arbeiten von *E. Abderhalden* in neues Licht gerückt. *Abderhalden* konnte zeigen, daß unter den durch Einführung von körperfremden Stoffen in den Organismus entstehenden Reaktionsprodukten des Körpers sich auch solche befinden, die einen Abbau der auf sie einpassenden Stoffe nach Art der spezifischen Fermente bedingen. Ob diese von *Abderhalden* als Abwehrfermente bezeichneten Stoffe mit den wohl charakterisierten Antikörpern, die wir besprochen haben, identisch sind oder nicht, bleibe dahingestellt. Aber die Tatsache, daß sich der durch solche im Serum auftretende Stoffe hervorgerufene Eiweißabbau experimentell beweisen läßt, bleibt bestehen und gibt vielleicht eine Erklärung dafür, daß Sera von lange mit Bakterien vorbehandelten Tieren die Giftwirkung von abgetöteter Leibessubstanz der zugehörigen Bakterien aufzuheben imstande sind.

Sera mit anti-endotoxischen Eigenschaften würden also nicht im Sinne echt antitoxischer Wirkung dadurch die Gifte neutralisieren, daß wie bei Toxin-Antitoxinmischungen infolge chemischer Bindung neue Körper entstehen, sondern sie würden einen Abbau der hauptsächlich zu den Proteinen gehörenden Gifte der Bakterienleibessubstanz mit Hilfe der Komplemente herbeiführen. Hierbei können vorübergehend giftige Produkte, wie das Anaphylatoxin von *Friedberger*, entstehen. Also nicht Giftneutralisierung ist die Ursache der anti-endotoxischen Wirkung gewisser Sera, sondern Giftabbau.

Auf Grund von Erfahrungen, die speziell bei Rinderpest, Schweineseuche, Streptokokkenkrankheiten und Pest gewonnen sind, scheint es nicht gerechtfertigt, nur von antitoxischen Serumpräparaten Heilwirkungen zu erwarten. Das Dysenterieserum kann hier als maßgebendes Beispiel allerdings nicht herangezogen werden, weil die *Shiga-Kruseschen* Dysenteriebazillen außer Endotoxinen offenbar auch leicht von der Bakterienzelle sich lösende Toxine besitzen, mit denen sich ein antitoxisches Serum herstellen läßt (s. Vorlesung 19). Aber auch die Anwendung des hochwertig bakteriziden Typhusserums, die von den Klinikern aus theoretischen Gründen längere Zeit verweigert wurde, ist, wie die neueren Untersuchungen namentlich von *Chantemesse* gezeigt haben, nicht aussichtslos. Keinesfalls ist die Ängstlichkeit, mit der man bisher hochwertig bakterizide Sera in der Therapie beim kranken Menschen anzuwenden sich sträubte, gerechtfertigt, denn die Besorgnis, daß durch Anwendung eines bakterienauflösenden Serums eine Giftüberlastung des Körpers durch die dann frei werdenden Endotoxine herbeigeführt werden könnte, ist durch die therapeutischen Versuche bei Typhus von *Chantemesse* widerlegt worden. Auch sein Serum war ein wesentlich bakterizides, enthielt aber vielleicht auch eine gewisse Quote von Antiendotoxinen. Die in der Vorlesung „Cholera“ noch näher zu besprechenden Erfahrungen mit der Serumtherapie bei Cholerakranken haben gezeigt, daß selbst die Zufuhr großer Mengen von vibriónenaflösenden Antikörpern eine nennenswerte Zufuhr von Endotoxinen und damit eine Verstärkung des Vergiftungsbildes nicht

bedingt. Durch das bakterizide Choleraserum wird eben das Fortschreiten des Infektionsprozesses, bei dem auch ohne Serumanwendung zahlreiche Vibrionen aufgelöst werden und Endotoxine liefern, aufgehalten und so eine Zufuhr des Giftes verhindert. Außerdem wirken die Sera, die durch Vorbehandlung der Serumtiere mit den Bakterienleibern gewonnen sind, wie erörtert, giftzerstörend durch Abbau der giftigen Bakterienproteine und ähnlicher Körper vielleicht so, wie es nach den obigen Auseinandersetzungen auf Grund der Theorien von *Abderhalden* für den Abbau von anderen Proteinen mittelst „Abwehrfermenten“ anzunehmen ist. Untersuchungen von *Pfeiffer* und *Bessau* machen diese Annahme sehr wahrscheinlich, um so mehr, als nach *Pfeiffer* die hier in Frage kommenden Antikörper Fermentcharakter besitzen.

Frage der
Polyvalenz.

Bei den antiinfektiösen Serumpräparaten scheint im Gegensatz zu den antitoxischen die Polyvalenz, über die näheres bei der Besprechung des Streptokokken-, Pest- und Schweineseucheserums mitgeteilt werden wird, unter Umständen eine wesentliche Rolle zu spielen. Es kann aber nicht prinzipiell behauptet werden, daß polyvalente antiinfektiöse Sera sicherer wirken als monovalente, sondern diese Frage muß durch Tierversuche für jede einzelne Bakterienart besonders entschieden werden. Während für die Gewinnung eines hochwirksamen Schweineseucheserums die Benutzung vieler Stämme zur Immunisierung empfohlen wird, ist ein monovalentes, d. h. mit einem virulenten Stamm hergestelltes Pestserum gegenüber den verschiedensten Peststämmen ebenso wirksam, wie das polyvalente Pestserum.

Bedeutung
der
„Aggressine“.

Auf die Bakteriotropine als Faktoren der Heilwirkung bei manchen Serumpräparaten ist neuerdings die Aufmerksamkeit wieder in erhöhtem Maße nicht nur durch die Arbeiten von *Wright* und seinen Mitarbeitern *Leishman*, *Bullock*, *Hektoen*, sondern auch durch diejenigen von *Bail* über die Aggressine gelenkt worden. Mehrere namhafte Autoren haben die Vermutung ausgesprochen, daß die Bakteriotropine die Antikörper der *Bailschen* Aggressine wären. Aus diesem Grunde und auch deshalb, weil die Untersuchungen über die Bedeutung der Aggressine für die aktive und passive Immunität zu lebhaften Kontroversen Veranlassung gegeben haben, soll hier auf die Aggressine etwas näher eingegangen werden.

Bail ging von der Vorstellung *Kruses* aus, daß den Bakterien zur Überwindung der bakterienfeindlichen Widerstandskräfte des Organismus besondere Stoffe zur Verfügung ständen. Diese von *Kruse* supponierten und mit dem Namen „Lysine“ belegten Stoffe sollen nach *Bail* nur im lebenden Körper des Tieres oder der Menschen gebildet werden und eben deshalb von den in Kulturen gebildeten Giftstoffen verschieden sein. Sie sollen die Abwehrkräfte des infizierten Organismus lähmen und so den Angriff der Mikroben ermöglichen. Daher wurde für sie der Name „Aggressine“ gewählt. Die saprophytischen Bakterien unterscheiden sich nach *Bails* Anschauung von den pathogenen dadurch, daß ihnen die Angriffstoffe fehlen. Die pathogenen Mikroben werden auf Grund dieser Annahmen in zwei Klassen eingeteilt: die Voll- oder Ganzparasiten und die Halbparasiten. Die ersteren können viel Aggressine bilden, wirken deshalb in kleinsten Dosen infektiös und verbreiten sich auch in alle Organe, ja sie können sich schließlich im Blute vermehren; zu ihnen gehören alle Septikämieerreger und die hochinfektiösen Bakterien und Protozoen. Die Halbparasiten dagegen bilden nur wenig Aggressine und können sich deshalb nur dann im lebenden Körper vermehren, wenn sie in größeren Mengen in ihn einverleibt werden.

Experi-
mentelle
Grundlagen
der
Aggressin-
theorie.

Drei experimentelle, auch von anderen Seiten bestätigte Versuchsergebnisse, die übrigens, wie schon jetzt bemerkt sein möge, auf Grund von neueren Untersuchungen wahrscheinlich anders zu deuten sind, als dies von *Bail* und seinen Anhängern geschieht, haben die Grundlage zur Aufstellung der „Aggressin-Theorie“ gegeben. Das erste, vielfach als Fundamentalversuch bezeichnete Experiment besteht darin, daß zunächst Peritonealexsudat von Tieren, die einer Infektion (z. B. mit Choleravibrionen) erlegen sind, von den darin enthaltenen Vibrionen mittelst Filtration befreit wird. Das klare Filtrat erhält die gesuchten Aggressine. Zu ihrem Nachweise werden kleine, nicht tödliche Dosen der Bakterien mit den Aggressinen in einer solchen Menge, die an sich unschädlich ist, Tieren einverleibt. Die Aggressine äußern ihre Wirkung nun dadurch, daß sie die untödtliche Dosis der Bakterien in eine tödliche verwandeln. Die Bakterien vermehren sich, nachdem die Angriffskräfte des Organismus lahmgelegt sind, rasch und ungehemmt und erzeugen selbst, nachdem sie eine bestimmte Menge erreicht haben, Aggressine. Die zweite experimentelle Stütze der Aggressintheorie soll in der wichtigen Tatsache bestehen, daß sich mit Hilfe der in eben gekennzeichnete Weise hergestellten Aggressine eine Immunität gegenüber Infektionserregern (Vollparasiten) erzeugen läßt, die mit abgetöteten Bakterien nicht erzielt werden kann. Es würden demnach die Aggressine die wahre antiinfektiöse Immunität bedingen, nicht die Bakteriolyse. Als drittes Beweismoment führt *Bail* zur Begründung seiner Theorie die Beobachtung an, daß bakterizides Serum im Tierkörper, z. B. gegenüber Choleravibrionen und Typhusbakterien, keine bakteriolytische Wirksamkeit entfaltet, sobald gleichzeitig mit den Bakterien Aggressine einverleibt werden. Der Grund für diese Erscheinung soll darin zu suchen sein, daß die Phagozyten durch die Aggressine gelähmt werden und deshalb die Bakterien und Bakteriengifte nicht zerstören können. Die Bakteriolyse sind eben Giften gegenüber nicht wirksam. Die Annahme, daß die Phagozyten die Bakteriengifte zerstören, ist übrigens rein hypothetisch.

Aus der Mitteilung der dritten Versuchsanordnung geht schon hervor, gegen welche Zellen *Bail* die Wirkung seiner Aggressine hauptsächlich gerichtet glaubt: die Phagozyten. Die Aggressintheorie ist also gewissermaßen eine Erweiterung der Phagozytenlehre *Metschnikoff's* und basiert experimentell auf den Versuchen, die zur Auffindung der Leukozidine der Staphylokokken durch *van de Velde* führten. Gerade so wie bei der Phagozytose Verallgemeinerungen für Theorie wie Praxis schädlich wurden, sind sie auch bei der Aggressintheorie unzulässig, schon deshalb, weil die erste und dritte Forderung von *Bail* nur mit Bakterien, die als Halbparasiten für die betreffende Tierart zu bezeichnen waren, erzielt sind.

Der Nachweis, daß die Aggressine ganz neue, von den bisher in Bakterienkulturen nachgewiesenen Stoffen verschiedene Körper seien, ist keineswegs einwandfrei erbracht. Durch die mehrfach bestätigten Versuche von *Wassermann*, *Citron*, *Pfeiffer*, *Friedberger* und *Dörr* ist sichergestellt, daß die gleichen Wirkungen, wie sie *Bail* nur mit den im Tierkörper (Peritonealexsudat) entstandenen „natürlichen Aggressinen“ erhielt, auch mit den im Reagenzglase extrahierten Bakteriengiftstoffen zu erzielen sind. Ja, *Sauerbeck* zeigte, daß auch tote, in der Form erhaltene Bakterien bei geeigneter Versuchsanordnung die Aggressine der Halbparasiten ersetzen können. Es ließ sich ferner zeigen, daß die Wirkung der natürlichen, d. h. im Tierkörper hergestellten Aggressine nicht parallel ging mit der Virulenz der Infektionserreger, was doch der Fall sein mußte, wenn die Aggressine das Wesentliche für die Virulenz und Infektiosität wären, wie *Bail* es annimmt. Es liegt die Annahme sehr nahe, daß die Aggressine keine neuen Körper sind, sondern nichts weiter darstellen als die wohlbekannten Endotoxine der Bakterien. Auch mit diesen lassen sich alle Erscheinungen auslösen, die *Bail* auf die Wirkung der ihrer Natur nach angeblich noch unbekannten Angriffstoffe zurückführt.

Solange keine beweiskräftigeren Experimente für das Vorhandensein besonderer Angriffstoffe, die nur und allein im Menschen- und Tierkörper gebildet werden und an welche die Fähigkeit der Bakterien, in den

Widerlegung
der
Bail'schen
Theorie.

Körper des Menschen oder der Tiere einzudringen, gebunden ist, existieren, dürften die sogenannten Aggressine deshalb auch für die Serumtherapie keine besonderen Aussichten eröffnen. Wir sind vielmehr genötigt, die Aggressine als Substanzen zu betrachten, die auch in Kulturen von den Bakterien gebildet werden. Ja, es sind vielleicht besondere Stoffe mit spezifisch antigenen Eigenschaften, und zwar die Antigene der bakteriotropen Substanzen.

Literatur.

- Denys et Leclef*, Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. La Cellule, Bd. 11, 1895.
- Denys*, Résultats obtenus par le sérum antistreptococcique. Verhandl. des Internat. med. Kongr. Moskau 1897, III. Sektion.
- Leishman*, Notes on a method quantitatively estimating the phagocytic power etc. British med. Journal, 1892.
- Wright*, A lecture on therapeutic inoculations of bacterial vaccine. Brit. med. Journ., 1903. — Notes on the treatment of furunculosis etc. Lancet, 1902.
- Wright and Douglas*, An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis. Proceed. Royal Society, Vol. 72, 1904.
- Bulloch and Atkin*, Experiments on the nature of the action of the serum. Proceed. Royal Soc., 1905.
- Hektoen*, Phagocytosis and opsonins. The journal of the American med. Assoc., 1906, Nr. 19.
- Neufeld u. Rimpau*, Über die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokken-serums. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
- Neufeld u. Hüne*, Über die Rolle der Phagozytose bei der Immunität gegen Cholera-, Typhus- und Paratyphusbazillen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 38, 1906.
- Bail*, Vergleichende Untersuchungen über milzbrandfeindliche Eigenschaften im Organismus des Hundes und Kaninchens. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 27, 1900.
- Peterson*, Über die natürliche Milzbrandimmunität des Hundes und des Huhnes. Zentralblatt f. Bakteriologie, Bd. 33, 1903.
- Sauerbeck*, Über die Aggressine. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 56, 1907.
- Wassermann u. Citron*, Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffstoffen im lebenden Organismus. Deutsche med. Wochenschr., 1905.
- Sauerbeck*, Neue Immunitätstheorien. *Lubarsch u. Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie“, Jahrgang 1907.
- Behring*, Leistungen und Ziele in der Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschr., 1895.
- Baginsky*, Diphtherie und diphtheritischer Krupp. *Nothnagels* Handbuch. Wien 1898.
- Dieudonné*, Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum. Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt, 1897.
- Kolle*, Serumtherapie und Serum-Prophylaxis der akuten Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
- Dieudonné-Weichardt*, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 9. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1918.
- Landois*, Transfusion. *Eulenburs* Real-Enzyklopädie. 3. Aufl., Wien und Berlin, Urban & Schwarzenberg.
- Marmorek*, Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 9, 1895.
- Kolle-Wassermann*, Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 2 u. 3, Jena, Gustav Fischer, 1913.
- Friedberger u. Ungermann*, Immunitätsforschung. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. München, J. F. Lehmann, 1912.

15. VORLESUNG.

Milzbrand.

Der Milzbrand, auch Anthrax (von $\alpha\nu\theta\rho\alpha\kappa\acute{\iota}$ = Kohle, wegen der schwarzen Farbe der karbunkulösen Form), Karbunkelkrankheit, Milzbrandfieber und Milzfieber (bei Tieren) genannt, ist eine seit alters her bekannte Infektionskrankheit der Tiere, die auch auf den Menschen übertragbar ist.

Schon in der Bibel (2. Buch Mos., 9, 3—10) wird von einer Seuche berichtet, die nach unseren heutigen Kenntnissen wohl nur als Milzbrand zu deuten ist, und auch die alten römischen Schriftsteller (Homer, Seneka, Ovid, Livius, Plinius u. a.) haben eine solche Krankheit mehrfach erwähnt. Aus ihren Beschreibungen geht hervor, daß damals auch schon die Übertragbarkeit auf den Menschen durch die Felle und die Wolle der kranken Tiere bekannt war. Die Seuche ist schon in frühen Jahrhunderten vielfach in Form großer Epidemien aufgetreten und hat auf ihren Wanderungen ganze Länder und Erdteile mit ihrer verheerenden Wirkung überzogen. Aus den Schilderungen des *Athanasius Kircher* (1658) geht z. B. hervor, daß im Jahre 1617 eine zunächst unter dem Rindvieh verbreitete Krankheit in ausgedehntestem Maße auch die Menschen befiel und unter ihnen 60 000 Opfer forderte.

Geschichtliches.

Wenn auch nach der Beschreibung der Krankheitserscheinungen und besonders in Rücksicht auf die Übertragbarkeit auf den Menschen kaum Zweifel darüber berechtigt sind, daß hier und bei den sonstigen Beschreibungen der alten Schriftsteller echter Milzbrand vorgelegen hat, so können doch die näheren Angaben über die Ausbreitung der Seuche, die aus älterer Zeit stammen, nur mit großer Vorsicht verwertet werden, weil die Abgrenzung des Milzbrandes gegen andere Tierseuchen damals in zuverlässiger Weise noch nicht möglich war.

Als eine spezifische Infektionskrankheit ist der Anthrax mit Sicherheit erst durch die zielbewußten Tierversuche und die bakteriologischen Forschungen festgestellt worden. Man kann sagen, daß die Geschichte der Erforschung der Milzbrandätiologie bis zu einem gewissen Grade auch die Geschichte der modernen ätiologischen Forschung ist, die mit den Arbeiten von *Robert Koch* und *Louis Pasteur* in ihrer ersten Phase den Abschluß erreichte. Es muß deshalb auf die Geschichte der Entdeckung des Milzbrandbazillus, an der verschiedene Forscher beteiligt sind, etwas ausführlicher eingegangen werden.

Die experimentelle Übertragung der Krankheit mit dem Blut von Milzbrandtieren gelang zuerst 1836 *Eilert* und wurde von *Gerlach* bestätigt. *Pollender* sah als erster im Jahre 1849 im Blute von Milzbrandkadavern die Milzbrandbazillen in Form von nicht verästelten, bewegungslosen Körpern. 1850 erhoben *Davaine* und *Rayer* den gleichen Befund. Diese Beobachtungen wurden von *Brauell*, der unabhängig von *Pollender* untersuchte, 1857/58 bestätigt. *Brauell* kam bei seinen Studien bereits zu dem Schluß, daß jene mikroskopischen Gebilde für Milzbrand spezifisch seien. Die ätiologische Bedeutung der Milzbrandbazillen, die *Delafond* als Bakterien erkannt hatte, wurde dann durch die Arbeiten von *Davaine* noch weiter gestützt, der Übertragungsversuche mit Blut, in dem solche Stäbchen enthalten waren, anstellte und 1865 fand, daß nur das stäbchenhaltige Blut infektiös war. Ein weiterer Schritt vorwärts wurde durch die Arbeiten von *Pasteur* gemacht, dem es

gelang, eine Vermehrung der kleinen Stäbchen in Objektträgerkulturen unter dem Mikroskop zu beobachten. *Pasteur* erzielte im geronnenen Blut von Milzbrandkadavern die erste Mikrokultur außerhalb des Tierkörpers. Trotz dieser Arbeiten wurde aber die pathogene Bedeutung des *Bac. anthracis* immer wieder bestritten. So kehrte immer die Behauptung wieder, ein chemisches Agens, das Anthracin (*Fokker, Osol*), sei die Ursache des Milzbrandes, der Parasit nur eine Folge oder Begleiterscheinung der durch das Anthracin hervorgerufenen Krankheit, ein Nosoparasit. Erst *Robert Koch* war es vorbehalten, durch zielbewußte, für diese Zwecke neu erfundene Methoden, deren wesentlichste das Prinzip der festen Nährböden war, den endgültigen Beweis für die alleinige ursächliche Bedeutung jener inzwischen von dem Botaniker *Cohn* als Spaltpilze erkannten Bakterien beim Milzbrand zu erbringen und durch seine klassischen Untersuchungen die Erforschung der Infektionskrankheiten in neue Bahnen zu lenken. *Koch* züchtete die Milzbrandbazillen auf festen Nährböden in Reinkultur, erzeugte mit den Reinkulturen nach vielen Umzüchtungen die gleiche Krankheit bei Tieren wieder und wies nach, daß es sich um spezifische Bakterien handelt. Dadurch, daß er weiterhin die Bildung und Auskeimung der Sporen erkannte, gelang es ihm, den Entwicklungskreislauf dieser Bakterien aufzudecken und die Bedingungen der Sporulation experimentell festzulegen. Damit war die Ätiologie des Milzbrandes und die Diagnostik auf einen sicheren Boden gestellt und zugleich die einwandfreie Erforschung der Epidemiologie und Verbreitung ermöglicht. *Pasteurs* grundlegende Arbeiten führten zur Auffindung eines Immunisierungsverfahrens mit den künstlich in ihrer Virulenz abgeschwächten Kulturen und ebneten die Wege für die sich auf diesem Verfahren und *Jenners* Schutzpockenimpfung aufbauende Experimentalwissenschaft der aktiven Immunisierung gegen Infektionskrankheiten. So haben die Forschungen über Milzbrand eine für die menschliche und tierische Pathologie weittragende Bedeutung erlangt.

Milzbrand-
bazillus.
Morphologie.

Der Milzbrandbazillus stellt ein Stäbchen von 5–10 μ Länge und 1–3 μ Breite dar. In ungefärbtem Zustande zeigt er sich als un-

Fig. 51.



Milzbrandbazillen aus Bouillonkultur
im hängenden Tropfen.

bewegliches, mäßig stark lichtbrechendes Gebilde. In gefärbten Präparaten sind die morphologischen Details besser zu erkennen. Man sieht unter dem Mikroskop, daß die Bazillen scharfe Ecken haben und da, wo sie Fäden bilden, zwischen je zwei Gliedern eine Lücke lassen (Taf. 9, Fig. 1). Da die Enden im Vergleich zu den mittleren Teilen der Bakterien häufig noch leicht verdickt sind, entstehen in den aus mehreren Einzelbakterien zusammengesetzten Fäden sogenannte „Bambusformen“ (Taf. 9, Fig. 4). *Johne, Günther* und *Lüpke-Klett* haben hervorgehoben, daß sich an ungefärbten Milzbrandbazillen niemals die scharfen Kanten an

den Enden der Bazillen finden, wie sie im gefärbten Präparat zutage treten, sondern abgerundete Ecken (Fig. 51). Nach diesen Autoren wären also die Bambusformen der Milzbrandbazillen mit den scharfen Ecken wesentlich nur durch die Fixierungsmaßnahmen bedingt. Da auch andere Bazillen, z. B. Fäulnisbakterien, gelegentlich dasselbe

Verhalten zeigen, ist der diagnostische Wert der Bambusformen jedenfalls ein beschränkter. Im Tierkörper, zuweilen auch auf Blutserum oder Eiweißnährböden (Eierserum) gewachsene Bazillen weisen häufig eine Kapsel auf. Die Darstellung der Kapsel gelingt oft schon durch eine einfache Methylenblaufärbung, meistens aber, namentlich bei Untersuchung sehr virulenter Kulturen, muß man besondere Färbemethoden anwenden, um sie sichtbar zu machen (Taf. 9, Fig. 2). Derartige Methoden sind z. B. von *Johne* und *Rübiger* angegeben (s. Anhang). Im ungefärbten Präparat lassen sich Kapseln an den Milzbrandbazillen niemals erkennen. Auf die Bedeutung der Kapselbildung wird bei der Besprechung der Milzbrandimmunität noch näher eingegangen werden. Bei der *Gramschen* Entfärbung behalten die Milzbrandbazillen die ursprüngliche Farbe, doch sind die Bakterienleiber bei Benutzung dieser Methode keineswegs immer gleichmäßig färbbar. Namentlich darf man die *Lugolsche* Lösung nicht länger einwirken lassen, als es der Vorschrift entspricht, wenn eine gleichmäßige Färbung des Protoplasmas erzielt werden soll. Die Bildung von langen Fäden, sei es im Tierkörper, sei es in Kulturen, ist als ein Degenerationszeichen aufzufassen. Virulente Kulturen bilden auf zusagenden Nährböden innerhalb der ersten 24 Stunden nie längere Fäden.

Wenn die Milzbrandbazillen auch fakultativ anaërob wachsen, so findet eine ausgiebige Vermehrung doch nur bei Sauerstoffzutritt statt. Die Temperaturgrenzen des Wachstums liegen zwischen 15 und 23° C. In bezug auf **Nährsubstrate** ist der Milzbrandbazillus nicht sehr anspruchsvoll. Er wächst fast auf allen gebräuchlichen Nährmedien, wenn sie nur eine schwach oder mittelschwach alkalische Reaktion haben. Alle Nährmedien, die dem Milzbrandbazillus ein gutes Wachstum ermöglichen, müssen Eiweißkörper, Peptone oder Albumosen enthalten. In Bouillon oder anderen flüssigen Substraten bildet er auf der Oberfläche eine Haut, während die flockigen Anhäufungen der Bazillen zu Boden sinken, sodaß die Kulturflüssigkeit an sich meist klar bleibt. Jedoch kann auch eine allgemeine Trübung der Bouillon oder Peptonlösung neben der Häutenbildung eintreten.

In Gelatine ist das Wachstum sehr charakteristisch. Unter mäßiger Verflüssigung des Nährbodens, die durch ein besonderes Ferment bewirkt wird, werden lockere Kolonien gebildet. Von einem kompakteren, leicht weißlichen Zentrum gehen Ausläufer in die verflüssigte Gelatine. Bei Betrachtung der Kolonien mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops hat man den Eindruck einer Löwenmähne (Fig. 52 und Taf. 10, Fig. 3). Im Klatschpräparat sieht man, wie die einzelnen Locken aus Bakterienfäden bestehen, die, von dem Zentrum der Kolonie ausgehend, in einem Bogen zu ihm wieder zurückkehren. Nicht bei allen Milzbrandstämmen ist das Wachstum der Gelatinekolonien so typisch, wie es eben geschildert ist. Bisweilen findet man auch knäuelartige Kolonien mit wenig aufgelockertem Rand. In anderen Fällen sind die Ausläufer am Rande der Kolonien fadenartig. In Gelatine ist die Sporenbildung gering, hauptsächlich der niederen Temperatur wegen, bei der das Wachstum erfolgt.

Das gleiche gilt für die Kolonien auf Blutserum, welches durch das Wachstum der Milzbrandbazillen in geringem Grade peptonisiert wird. Auf schräg erstarrtem Agar, Blutserum und auf der Kartoffel bildet

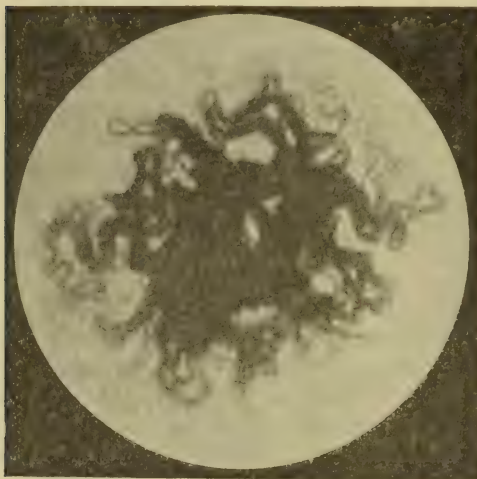
Biologie.

der Milzbrandbazillus einen leicht weißlichen, trockenen Rasen. Milch wird anfangs zur Gerinnung gebracht, später aber durch Peptonisierung wieder homogen. Auf allen Nährböden bilden die Milzbrandbazillen Säuren und wirken reduzierend.

Sporen-
bildung.

Die **Sporenbildung** der Milzbrandbazillen erfolgt so, daß in jedem Bazillus nur eine Spore entsteht (Taf. 9, Fig. 3 und Taf. 10, Fig. 1). Die Milzbrandsporen sind eiförmige Gebilde, die außerordentlich stark

Fig. 52.



Klatschpräparat von junger Gelatine Milzbrand-Kolonie bei schwacher Vergrößerung.

lichtbrechend erscheinen. Sie sind sehr schwer färbbar, am besten gelingt ihre Färbung nach dem *Kleinschen* Verfahren (s. Anhang). Die Bildung der Sporen kommt dadurch zustande, daß kleine lichtbrechende Körnchen in den Bakterien entstehen und verschmelzen. Es handelt sich um endogene, und zwar mittelständige Sporen. Sobald die Sporen fertig gebildet sind, geht der sie umgebende Bazillenleib innerhalb kurzer Zeit durch Zerfall zugrunde. Die Sporulation der Milzbrandbazillen ist an gewisse Bedingungen geknüpft: 1. Sie erfolgt nur bei Temperaturen, die zwischen 16 und

43° C liegen; ihr Temperaturoptimum liegt bei etwa 30° C; 2. im lebenden Tierkörper werden keine Sporen gebildet; 3. Sporenbildung erfolgt nur bei Sauerstoffanwesenheit. Deshalb können auch im Innern von Kadavern keine Sporen entstehen, denn mit dem Momente des Todes wird jeder freie Sauerstoff aus den Gewebsflüssigkeiten und dem Blute, in denen die Milzbrandbazillen enthalten sind, von den Gewebszellen absorbiert, und auch während der bald nach dem Tode einsetzenden Fäulnis und Verwesung liegen hauptsächlich anaerobe Verhältnisse vor. Erst wenn die Eröffnung eines Kadavers erfolgt, kann in den nunmehr der freien Luft zugänglichen Gewebsteilen Sporenbildung eintreten; 4. in Kulturen hängt die Bildung der Sporen von der Beschaffenheit des Nährbodens ab.

Die Sporenbildung erfolgt, sobald in der Kultur der Höhepunkt der Entwicklung überschritten ist, d. h. sobald ungünstigere Verhältnisse bezüglich der Vermehrungsfähigkeit der Bazillen eingetreten sind. Es kann überhaupt als ein allgemeines Gesetz gelten, daß bei Auftreten von Schädlichkeiten Dauerformen gebildet werden, die diesen Schädlichkeiten besser widerstehen können. Es liegt also der Sporenbildung ein teleologisches, der Arterhaltung dienendes Moment zugrunde. Aus den Sporen gehen, wenn die Bedingungen für

ein Auswachsen wieder gegeben sind, z. B. bei Übertragung des sporenhaltigen Materials auf empfängliche Tiere oder auf zusagende Nährböden, wieder Bazillen hervor. Die Spore quillt, wie man unter dem Mikroskop beobachten kann, und wächst in der Längsrichtung. Schließlich platzt die Membran der Spore, um den darin gebildeten Bazillus austreten zu lassen.

Es gibt auch Milzbrandkulturen, die keine Sporen bilden. Diese Tatsache wurde zuerst von *Lehmann* an einer Kultur, die längere Zeit nur auf Gelatine gezüchtet war, festgestellt. Die Frage, auf welche Weise sich sporenlose Kulturen künstlich herstellen lassen, wurde dann von verschiedenen Forschern experimentell studiert. Es gelang *Behring* durch länger dauernde Züchtung der Milzbrandbazillen auf Nährböden, denen Salzsäure, Natronlauge, Rosolsäure, Safranin, Malaachitgrün usw. zugesetzt war, asporogene Kulturen zu erhalten. *Roux* erreichte das gleiche durch Züchtung auf Nährböden mit geringem Phenolzusatz, während andere Forscher denselben Effekt durch Kultivierung der Milzbrandbazillen bei Temperaturen zwischen 40 und 41° C erzielten. Der Verlust der Fähigkeit, Sporen zu bilden, ist — darin sind sich wohl alle Autoren einig — als ein Degenerationszeichen aufzufassen. Vielfach, doch keineswegs immer, haben asporogene Kulturen auch eine andere, sonst für Milzbrandbazillen charakteristische Eigenschaft, nämlich die Tierpathogenität, verloren oder doch zu einem erheblichen Grade eingeblüßt. Recht charakteristisch für die abgeschwächten Milzbrandkulturen ist die Erscheinung, daß sie im Tierkörper lange Fäden bilden (Taf. 9, Fig. 4).

*Asporogene
Kulturen.*

Die vegetativen Formen der Milzbrandbakterien haben nur eine geringe **Resistenz**. Sie werden nicht nur durch Chemikalien, durch Austrocknung und Belichtung im Gegensatz zu den Sporen in verhältnismäßig kurzer Zeit abgetötet, sondern gehen auch beim Konkurrenzkampf mit anderen Mikroorganismen ziemlich rasch zugrunde. Durch Temperaturen von 56°–58° C werden sie in 15–20 Minuten, in Jauche in 2–3 Stunden, in Magensaft in 15–20 Minuten abgetötet. Auch die Stoffwechselprodukte verschiedener Bakterien (z. B. ein in Pyozyaneuskulturen enthaltenes Ferment, die Pyozyanase) wirken stark schädigend auf Milzbrandbazillen ein. Im Tierkörper sollen Streptokokken, Staphylokokken und andere Bakterien eine gewisse antagonistische Wirkung haben. Völlig unbekannt ist die Natur der die vegetativen Formen der Bazillen in vitro schädigenden Stoffe, die im normalen Serum verschiedener Tierarten vorhanden sind. Am stärksten wirksam erweist sich Kaninchenserum. Mischt man das Serum dieser Tierart mit Milzbrandbakterien, so sterben diese, wie sich durch Kulturverfahren zeigen läßt, in kurzer Zeit ab. Bei vielen Exemplaren lassen sich unter dem Mikroskop direkt Formveränderung, Quellung, Austritt von Protoplasma aus der Hülle, sog. Plasmolyse, und ähnliche Zerfallsvorgänge nachweisen.

Resistenz.

Im Gegensatz zu den vegetativen, d. h. den Stäbchenformen der Milzbrandbazillen besitzen die Sporen eine außerordentlich große Widerstandsfähigkeit gegen alle Schädigungen. Diese Tatsache ist für einen weitverbreiteten natürlichen Infektionsmodus des Milz-

brandes, den Fütterungsmilzbrand, von Bedeutung. Denn da Magensaft die vegetativen Formen auflöst, würde nur selten eine Infektion per os zustande kommen, wenn nicht die Sporen da wären, die dem verdauenden Einflusse des Magensaftes leicht widerstehen und so in den Darm gelangen.

Milzbrandsporen werden wegen ihrer Resistenz vielfach zu den Prüfungen von Desinfektionsmitteln und Desinfektionsapparaten benutzt (vgl. S. 67). Man stellt sich bei solchen Versuchen eine Aufschwemmung von sporenhaltiger Milzbrandkultur her und legt in diese Seidenfäden ein. Die so mit den Sporen imprägnierten Fäden werden an der Luft rasch getrocknet und können nun, möglichst vor Feuchtigkeit und Licht geschützt, lange in unverändertem Zustande aufbewahrt werden. Bei allen Versuchen mit Milzbrandsporen muß man allerdings im Auge behalten, daß die Sporen verschiedener Milzbrandstämme chemischen Mitteln oder dem strömenden Dampf gegenüber nicht immer die gleiche Resistenz besitzen, worauf zuerst v. Esmarch hingewiesen hat. So gibt es z. B. Sporen, die nur 2—3 Tage, andererseits aber auch solche, die bis zu 40 Tagen in einer 5proz. Phenollösung auskeimungsfähig bleiben (C. Fränkel). Ähnliche Unterschiede zeigen sich in der Resistenz gegenüber strömendem Dampf: die Sporen mancher Milzbrandstämme widerstehen diesem nur wenige Minuten, andere bis zu mehreren Stunden. Auch dem Sublimat gegenüber verhalten sich die Sporen verschiedener Milzbrandstämme in ähnlicher Weise ungleichmäßig. Wenn man vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Desinfektionsmittels anstellt, so ist bei Benutzung von Milzbrandsporen als Vergleichswert stets die Angabe notwendig, wie lange sich die zu den Versuchen herangezogenen Sporen in einer 1prom. Sublimatlösung oder in strömendem Dampfentwicklungsfähig erhalten haben. Durch Antiformin (5proz.) werden die Sporen selbst nach längerem Verweilen nicht beeinflusst, während die vegetativen Formen bereits in 2½proz. Lösung zugrunde gehen. Durch Pökeln des Fleisches werden in ihm enthaltene Sporen überhaupt nicht, die vegetativen Formen erst nach Monaten abgetötet. Durch das Trocknen, Salzen, Gerben der Tierhäute werden etwa daran haftende Sporen nicht vernichtet. In Formaldehydlösung (2proz.), Sublimat (1prom.), frischem Chlorkalk gehen Sporen durchschnittlich in 1—2 Stunden zugrunde.

*Tier-
pathogenität.*

Wenn wir nun die Tierpathogenität der Milzbrandbakterien betrachten, so ist es zweckmäßig, eine Trennung zwischen den Tierarten vorzunehmen, bei denen Milzbrand als spontane Infektionskrankheit vorkommt, und denjenigen Tieren, die im allgemeinen nur nach experimenteller Infektion erkranken. Während man Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten eigentlich nur infolge der absichtlichen Infektion als Versuchstiere an Milzbrand erkranken und sterben sieht, werden Schafe, Rinder und seltener Pferde, Schweine, Ziegen und Katzen spontan von Anthrax befallen. Rinder und Schweine widerstehen in einem erheblichen Prozentsatz der künstlichen Infektion mittelst subkutaner Injektionen. Das für spontane und experimentelle Milzbrandinfektion empfänglichste Tier ist von den letztgenannten das Schaf. Allerdings gibt es auch einzelne Rassen unter diesen, die wenig empfänglich für Milzbrand sind, z. B. die algerische. Auch bei Rot- und Damwild, Füchsen und Hasen, Kaninchen, Meerschweinchen und

Mäusen wird spontaner Milzbrand hier und dort beobachtet. Vom Geflügel werden Hühner, Gänse und Enten mitunter infiziert, während z. B. Tauben und Raubvögel nicht erkranken. Die meisten Hunderassen, Ratten, Fische und Amphibien sind unter natürlichen Verhältnissen unempfindlich für Milzbrand, lassen sich aber durch intravenöse Injektion größerer Mengen infizieren, Kaltblüter jedoch nur dann, wenn sie nach der Infektion bei 37° C gehalten werden.

Die experimentelle Infektion mit virulentem Material führt fast stets zum Tode der Versuchstiere, der Verlauf und die Erscheinungen sind aber nach dem Ort der Infektion und der Menge des Infektionsstoffes verschieden. Sehr eingehende Untersuchungen über die nach experimenteller Infektion auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen und die Verbreitung und Vermehrung der Bazillen im Körper bei den verschiedenen Infektionsarten verdanken wir namentlich *v. Baumgarten* und seinen Schülern. Es entsteht nach subkutaner Injektion ein gallertiges Ödem. In diesem und in den nächstgelegenen Lymphgefäßen vermehren sich die Bazillen und werden dann durch den Ductus thoracicus in den Blutstrom eingespült, nachdem sie die regionären Lymphdrüsen passiert haben. Die Allgemeinerscheinungen nach der Impfung sind bei kleinen Versuchstieren ziemlich geringfügig. Meer-schweinchen, Mäuse und Kaninchen weisen bis kurz vor dem Tode häufig nur leichte Krankheitssymptome auf. Erst in den letzten Lebensstunden, wenn die Bakterien anfangen, das Blut zu überschwemmen, verfallen sie ziemlich schnell. Bei der Obduktion findet sich an der Impfstelle und in ihrer Umgebung ein sulzig-hämorrhagisches Ödem, in dem große Mengen von Milzbrandbazillen enthalten sind. Die Milz pflegt stark vergrößert, von dunkelroter Farbe, weich und brüchig zu sein. Die Nieren sind dunkelrot und mit Blut überfüllt. In allen Organen und im Blute finden sich die charakteristischen Stäbchen in großer Menge. Je virulenter der Infektionsstoff ist, desto rascher ist der Krankheitsverlauf und desto geringer pflegen im allgemeinen die lokalen Veränderungen an und in der Nähe der Impfstelle zu sein, während bei der Verwendung weniger virulenten Materials die Krankheit langsamer verläuft. Ähnlich gestaltet sich meist auch bei größeren Tieren der Verlauf des experimentellen Milzbrandes. Eine sehr wichtige Tatsache läßt sich bei kleinen wie bei großen Tieren, und nicht nur bei der experimentellen Infektion, sondern auch bei Spontanerkrankung feststellen, daß nämlich die Bakterien zu Beginn der Krankheit im Blut sich nicht vermehren. Das Blut ist zunächst lediglich Vehikel für die von der Eingangspforte auf dem Wege der Lymphbahnen vorgedrungenen Milzbrandbazillen. In den Lymphräumen der Organe und in den Endarterien bleiben die Bazillen liegen.

Für das verschiedene Verhalten der Milzbrandstämme im infizierten Körper ist eine Theorie aufgestellt: Die Ursache für die Hemmung der Entwicklung der Bazillen zu Beginn der Infektion wird auf anthrakozide Substanzen der Gewebssäfte zurückgeführt. Die allmähliche Abnahme dieser anthrakoziden Substanzen, durch die ein Fortschreiten der Infektion ermöglicht wird, ist auf ihre Bindung von den muzinartigen Stoffen der Kapseln der Milzbrandbazillen zurückzuführen. Diese Anthrakomuzin genannte Substanz soll beim Zugrundegehen der extrazellulär abgetöteten Bazillen frei werden und so ins Blut übergehen. *Preisz* nimmt deshalb an, daß die Virulenz der Milzbrandbazillen mit der Fähigkeit, Kapseln zu bilden, in engstem Zusammenhang steht. Je stärkere Kapseln ein Milzbrandstamm bildet, desto virulenter ist er infolge der Fähigkeit, ein die anthrakoziden

Kräfte des infizierten Organismus zentralisierendes Anthrakomuzin zu erzeugen. Daß diese Theorie aber nicht allgemein gültig ist, daher auch für die Erklärung der Virulenzunterschiede verschiedener Kulturen nicht ausreicht, soll später bei Besprechung der Immunität näher erörtert werden.

Erst in späteren Stadien der Krankheit, wenn der Kampf zwischen infiziertem Organismus und eingedrungenen Infektionserregern zu ungunsten des ersteren entschieden ist, wenn also das Ende des an Milzbrand erkrankten Individuums besiegelt ist, kommt es zu einer starken Vermehrung der Milzbrandbazillen im Blute selbst, sodaß vielfach das gesamte Blut von den Stäbchen überschwemmt ist (Milzbrand-Septikämie).

Bei kleineren Laboratoriumstieren, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen siedeln sich, wie wir sahen, die Milzbrandbazillen zunächst an der Impfstelle an und verursachen dort lokale Veränderungen (primäre Lokalisation). Vereinzelte Milzbrandbazillen werden jedoch bei experimenteller Infektion, bei der die Menge der eingeführten Keime immer ziemlich groß ist, sehr rasch von der Impfstelle in die inneren Organe verschleppt und dort deponiert. *Schimmelbusch* impfte weiße Mäuse mit virulentem Milzbrand am Schwanz und konnte selbst dann den Tod der Tiere nicht mehr aufhalten, wenn er 5—10 Minuten später zwischen der Impfstelle und dem Körper den Schwanz durchtrennte. In den wenigen Minuten waren Milzbrandbazillen bereits durch den Lymphstrom weiter verschleppt. Es erfolgte dann der Tod der Tiere, ohne daß es zu einer Vermehrung der Erreger an dem lokalen Herd der primären Eingangspforte kommen konnte.

Von den experimentellen Studien über Milzbrandinfektion sind noch diejenigen zu erwähnen, bei denen die Injektion der Bazillen in die vordere Augenkammer von Kaninchen geschah. Wie *v. Baumgarten* und *Weigert* feststellten, ist, abgesehen von einer Chemosis der Konjunktiva, keinerlei makroskopische Veränderung am Auge zu sehen. Namentlich fehlt Eiterung oder Trübung des Kammerwassers, in dem mikroskopisch aber eine enorme Vermehrung der Bazillen nachzuweisen ist. Von dort dringen die letzteren, wie auf Schnitten zu sehen ist, durch die *Fontanaschen* Räume auf dem Wege der Lymphbahnen in die Sklera und Kornea und von dort weiter vor. Nach Injektion in den Glaskörper erfolgt der Transport der Bazillen aber durch den Zentralkanal nach der Orbita und zwischen den Sehnervensecheiden zum Subarachnoidealraum und von dort in den Ductus thoracicus (*Gifford, v. Baumgarten*).

Manche Tiere sind gegen die Infektion vom Darne und von der Respirations-schleimhaut aus sehr refraktär, z. B. Kaninchen. Diese Tatsache läßt sich nur durch die Annahme besonderer Resistenz der Schleinhäute erklären.

Nach intravenöser Injektion verschwinden die Milzbrandbazillen zunächst aus dem Blute. Sie werden teils durch die bakteriziden Kräfte des Blutes abgetötet, teils in den Organen abgelagert. Erst nach einiger Zeit, deren Dauer von der Virulenz und Menge der einverleibten Bazillen abhängt, erscheinen sie wieder im Blute, um dann bis zum Tode nicht zu verschwinden.

Die Ausscheidung der Milzbrandbazillen kann durch den Urin, den Kot oder das Sputum der kranken Tiere erfolgen. Das Übertreten der Bazillen aus der Blutbahn in die Exkrete und Sekrete ist durch kapillare Blutungen zu erklären, die unter Umständen nur ganz geringfügig sind. In den Extravasaten vermehren sich die Milzbrandbakterien und wuchern von dort weiter durch das Gewebe. Einige Forscher, so z. B. *v. Baumgarten*, stehen allerdings auf dem Standpunkte, daß auch ohne Extravasate und stärkere Veränderungen an den Gefäßwandungen die Bazillen aus dem Blute in die Gewebe und in die Lumina der Drüsen gelangen können. Auch der Übergang der Bazillen von der infizierten Mutter auf den Foetus soll durch unveränderte Ge-

fäßwandungen möglich sein. Für die Verbreitung der Krankheit unter den Tieren sind besonders der Urin und die Fäzes von großer Bedeutung. Auch bei Milzbrandfällen des Menschen können diese Exkrete gelegentlich die Krankheitserreger enthalten.

Bis in die neueste Zeit hat die Frage die Forscher beschäftigt, wodurch bei der Milzbrandinfektion eigentlich der Tod der Tiere erfolgt. Während man in der ersten Zeit nach Entdeckung des Erregers annahm, daß der Tod auf rein mechanischem Wege durch Verlegung des Kapillarsystems mit Bazillen bedingt werde, hat man später mit Recht darauf hingewiesen, daß sich auf diese Weise eine befriedigende Erklärung für die bei manchen Tierarten und auch beim Menschen auftretenden Allgemeinerscheinungen und den Tod nicht geben lasse. Denn namentlich beim Menschen sind oft schwere Allgemeinerscheinungen, hohes Fieber usw. auch dann vorhanden, wenn der Infektionsprozeß ein rein lokaler ist und bleibt, z. B. beim Karbunkel. Wenn es demnach außerordentlich wahrscheinlich sein muß, daß die spezifisch krankmachende und zum Tode führende Wirkung der Anthraxinfektion an spezifische Giftstoffe der Milzbrandbazillen gebunden ist, so ist es doch bisher nicht gelungen, diese Giftstoffe innerhalb oder außerhalb des Tierkörpers durch irgend eines der Verfahren nachzuweisen, die bei vielen anderen Bakterien zu positiven Ergebnissen geführt haben. Weder im Filtrate von Milzbrandkulturen oder in der Leibessubstanz der Bazillen selbst, noch im Blut oder den Organen der an Milzbrand verendeten Tiere sind Toxine nachgewiesen, wie sie bei fast allen anderen pathogenen Bakterien vorkommen. Die von einigen Autoren durch Autolyse der Bazillen nachgewiesenen fettspaltenden und peptonisierenden Fermente können als wesentlich für die schweren Krankheitssymptome und den Tod der Tiere nicht betrachtet werden. Auch die Annahme, daß die Milzbrandbazillen aus dem Blut oder aus Gewebssubstanzen giftige Körper abspalten, ist nach den Untersuchungen von *Conradi* nicht haltbar. Die Entziehung von Blut-Sauerstoff, wie sie beim Erstickungstod erfolgt, kann nach den Versuchen von *Nencki* nicht die Todesursache sein, da der Oxydationskoeffizient bei gesunden und milzbrandkranken Tieren gleich groß ist. Deshalb hat *v. Baumgarten* eine „chemische pathogene Wirkung der Milzbrandbazillen durch die aus dem gewaltigen Wucherungsprozeß derselben auf Kosten des geformten und ungeformten Bestandes der Körpersubstanzen hervorgehende molekulare chemische Dekomposition der Blut- und Parenchymzellen sowie des Blutplasmas“ angenommen. Die Frage, ob das Milzbrandgift ein sezerniertes Toxin oder ein Endotoxin ist, muß offen bleiben. Auffallend ist es jedenfalls, wie wenig giftig die Leibessubstanz der Milzbrandbazillen für Tiere ist. Von abgetöteten Agarkulturen kann man größeren und kleineren Tieren erhebliche Mengen selbst intravenös einverleiben, ohne daß es zu ausgesprochenen Giftwirkungen kommt.

Es braucht kaum darauf hingewiesen zu werden, daß die **Disposition** für die Milzbrandinfektion nicht bei allen Individuen einer Tierart gleich ist und daß auch die Resistenz eines und desselben Individuums gegenüber dem Milzbrand zeitlich gewissen Schwankungen unterliegen kann. Durch Hungern, durch Ermüdung, durch Abkühlung des Körpers, durch allgemein schädigende Einflüsse, z. B. Füttern mit

Pathologie
der Milz-
brand-
infektion.

Phloridzin, läßt sich bei gewissen Tierarten, die sonst ziemlich resistent sind (z. B. weißen Ratten), die Empfänglichkeit für die Milzbrandinfektion erheblich steigern. Umgekehrt kann durch allgemein resistenzerhöhende Mittel, geringe Mengen abgetöteter Bakterienkulturen, Einverleibung von Substanzen, die eine allgemeine Leukozytose hervorrufen, usw. eine gewisse Steigerung der Widerstandsfähigkeit bei empfänglichen Tierarten (z. B. Mäusen und Meerschweinchen) erzielt werden.

Virulenz
der Erreger.

Wie die Resistenz der einzelnen Individuen einer Tierart verschieden sein kann, so sind andererseits bei allen Versuchen mit Milzbrandbazillen Schwankungen in der **Virulenz der Kulturen** in Rechnung zu ziehen. Milzbrandkulturen schwächen sich bei Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden häufig ohne besonderes Zutun von selbst ab. Wenn sie auf nicht zusagenden Nährböden oder in Kulturen mit antagonistisch wirkenden Bakterien (z. B. mit *Bac. pyocyaneus* und manchen anaëroben Fäulnisbakterien) gewachsen sind, büßen sie ihre Virulenz vorübergehend ein, um sie auf geeigneten Nährböden alsbald wieder zu gewinnen. Die Virulenz der Kulturen läßt sich am besten dadurch erhalten, daß man die Sporen rasch an Seidenfäden antrocknet und vor Luft und Licht geschützt aufbewahrt. Von diesem Material aus kann man dann jederzeit durch Übertragung auf zusagende Nährböden virulente Kulturen gewinnen. Durch Tierpassagen kann die Virulenz der Milzbrandbazillen erhöht werden, namentlich bei Durchleitung durch den Organismus der von Natur gegen die Krankheit widerstandsfähigen Tierarten. Das Blut milzbranderkrankter oder an Milzbrand verendeter Tiere hat fast immer eine hohe Pathogenität.

Nachdem die Tatsache, daß sich Milzbrandkulturen spontan abschwächen, festgestellt war, hat man systematisch nach Methoden der künstlichen Virulenzverminderung gesucht. Ein verbreitetes, zuerst von *Pasteur* angewandtes Verfahren besteht darin, die Kulturen während längerer Zeit bei Temperaturen von 42—43° zu züchten. Hierbei erleiden manche Kulturen, wie *Preis* feststellte, gewisse morphologische und kulturelle Veränderungen, die sich in einer vermehrten Bildung von Kapselsubstanz und infolgedessen im Auftreten schleimiger, feucht glänzender Kolonien kenntlich macht. Parallel hiermit nimmt die Fähigkeit, Sporen zu bilden, ab. *Roux* suchte durch Züchtungen der Milzbrandbazillen auf Nährböden, denen Desinfizientien in geringerer Menge zugesetzt waren, eine Herabminderung der Infektiosität herbeizuführen. Auch durch Passagen der Bazillen durch den Körper unempfindlicher Tiere, z. B. durch den Froschkörper, läßt sich ihre Virulenz herabmindern. Erst dann kann man künstlich abgeschwächte Kulturen zu Versuchen in der Praxis benutzen, wenn die geringe Infektiosität eine dauernde Eigenschaft der Stämme geworden ist. Zur Feststellung der Virulenz abgeschwächter Milzbrandkulturen dienen vergleichende Prüfungen an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen. Es läßt sich eine Skala aufstellen, an der man die Virulenz einer Kultur bestimmen kann. Wenn man die Virulenz eines Milzbrandstammes allmählich schädigt, verliert er bei subkutaner Einverleibung zuerst die Infektiosität für Kaninchen. Im weiteren Verlaufe der Abschwächung geht auch die Meerschweinchenpathogenität zugrunde, erst nach sehr lange dauernden Abschwächungsverfahren aber gelingt es, den Milzbrandbazillen auch ihre Infektiosität für Mäuse zu nehmen. Je nachdem

nun eine Kultur alle drei Tierarten tötet oder beispielsweise nur Meer-schweinchen und Mäuse, nicht dagegen Kaninchen usw., verfügt man über einen ziemlich genauen, auch praktisch brauchbaren Maßstab für die Virulenz einer Kultur.

Die **Milzbrandinfektion des Menschen** tritt in drei Formen auf, die am einfachsten nach der primären Lokalisation der Eintrittspforte unterschieden werden.

Milzbrand
des
Menschen.

Beim **Hautmilzbrand** dringen die Milzbrandbakterien von der äußeren Haut aus ein, meist an Stellen, wo kleine Risse, Kratzwunden oder Verletzungen vorhanden sind. Die Prädilektionsstellen sind die Unterarme, die Hände und das Gesicht. In der Mehrzahl der Fälle kommt der Hautmilzbrand bei Personen vor, die infolge ihres Berufes als Schlächter, Abdecker usw. mit milzbrandgefallenen Tieren zu tun haben und sich bei der Verarbeitung von Milzbrandkadavern direkt an kleinen Wunden (Hände, Arme) oder indirekt durch Kratzen mit infizierten Händen (Gesicht) das Virus einimpfen. Eine Einimpfung der Bazillen kann auch durch den Stich von Fliegen und Bremsen erfolgen, die kurze Zeit zuvor auf Milzbrandkadavern gegessen haben, wenn auch diese Art der Infektion wohl nicht häufig ist. Diese Form der Krankheit wird als *Pustula maligna* bezeichnet. Sie hat im Anfang oft große Ähnlichkeit mit einem gewöhnlichen Furunkel, in anderen Fällen erheben sich auf der geröteten und entzündeten Haut mehrere kleine Bläschen mit anfangs serösem, später eitrig-blutigem Inhalt. Die klinische Diagnose ist in diesen Anfangsstadien, solange nur Pusteln und eine ödematöse Entzündung der nächstgelegenen Hautpartien vorliegt (Taf. 11), oft recht schwierig. Bald aber stellen sich schwere gangränöse Prozesse in der Umgebung der primären Pustel ein. Der Tod pflegt infolge einer Allgemeininfektion zu erfolgen. Eiterung kommt bei reinem Milzbrand nicht vor, sondern ist auf eine gleichzeitige oder nachträgliche Infektion mit Staphylokokken oder Streptokokken zurückzuführen. In der Mehrzahl der Fälle bleibt allerdings die Infektion lokalisiert und geht in Heilung über. Fieber und Allgemeinerscheinungen können bei dieser lokalen Form des Milzbrands völlig fehlen. Das ist besonders dann der Fall, wenn frühzeitig ausgiebige Inzisionen an der Infektionsstelle gemacht wurden.

An **Lungenmilzbrand** erkranken Personen, bei denen die Milzbrandsporen durch Einatmung in die Lunge gelangt sind. Die Erkrankung ist ziemlich selten und wird heutzutage eigentlich nur bei solchen Leuten beobachtet, die mit dem Sortieren von Lumpen, Fellen und Tierhäuten zu tun haben oder in Roßhaarspinnereien tätig sind. Die genannten Materialien sind häufig, wenn sie von milzbrandinfizierten Tieren stammen, mit den Sporen des *Anthraxbazillus* behaftet. Zur Verhütung dieser gefährlichen Gewerbekrankheit sind gesetzliche Maßnahmen erlassen, in denen auch die Desinfektion der Rohmaterialien vorgeschrieben ist. Der Lungenmilzbrand, auch *Hadernkrankheit* genannt, verläuft unter dem Bilde einer schweren atypischen Pneumonie mit unregelmäßigem Fieber und läßt sich mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung des Sputums erkennen. Die Krankheit kann sich über Wochen hinziehen, führt aber fast stets zum Tode.

Zum **Darmmilzbrand**, den *Bollinger* und *E. Wagner* zuerst als solchen erkannten, kommt es dann, wenn Fleisch von milzbrandkranken Tieren in ungekochtem Zustande genossen wird. Meist findet sich die primäre Lokalisation des Infektionsstoffes im Dünndarm. Der Darmmilzbrand des Menschen ist gleichfalls eine recht seltene Erkrankung und außerordentlich schwer diagnostizierbar. Die klinischen Erscheinungen sind die einer schweren, mit Fieber verlaufenden infektiösen Enteritis, bei der blutige Stühle entleert werden, oder eines Abdominaltyphus. Die Krankheit ist von Beginn an schwer und fast stets tödlich. Häufig kommt es zu Sekundärinfektionen mit Eitererregern, *Bacterium coli* und anderen Darmbakterien von den primären Darmherden aus. Diese mischinfizierenden Bakterien bedingen auch die eitrige Einschmelzung der „Darmkarbunkel“. Nur durch die bakteriologische Untersuchung der Fäzes und — im späteren Verlauf der Krankheit — des Blutes ist die Diagnose mit Sicherheit zu erbringen.

Bei allen eben genannten Erscheinungsformen des Milzbrandes kann es, wenn infolge Erschöpfung der milzbrandfeindlichen anthrakozen Kräfte des Blutes und der Säfte von den Krankheitsherden aus die Anthraxbazillen in die Blutbahn einbrechen, zur **Milzbrandseptikämie** kommen, die sich klinisch durch eine auffallende Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Erhöhung des Fiebers und der Pulsfrequenz kennzeichnet. Wenn man mehrere Kubikzentimeter Blut durch Venenpunktion entnimmt und zu Agar- oder Gelatineplatten verarbeitet, wird man den Nachweis der Milzbrandbazillen leicht erbringen können. Auch die durch Lumbalpunktion gewonnene Zerebrospinalflüssigkeit enthält die Erreger unter Umständen in sehr großen Mengen (*Pollak*). Alle Krankheitsfälle mit positivem Blutbefund geben von vornherein eine schlechte Prognose.

Milzbrand
der Tiere.

Bei den **Spontaninfektionen der größeren Tiere** kommen, sei es von der Haut, sei es von der Schleimhaut des Respirations- oder Digestionstraktus ausgehend, die gleichen Formen vor. Der Verlauf ist bei den empfänglichen Tierarten weit häufiger tödlich als beim Menschen. Der Milzbrand ist eben in erster Linie eine Tierkrankheit. Bei dem Weidevieh, das den Hauptprozentsatz der Milzbranderkrankungen liefert, herrscht der Darmmilzbrand bei weitem vor. Die Auskeimung der Sporen erfolgt nach *R. Koch* im Darmlumen, während *Baumgarten* annimmt, daß die Sporen zunächst von der intakten Darmwand resorbiert werden und erst im Gewebe zur Auskeimung gelangen. Nachdem aus den Sporen, die in die Mukosa verschleppt und dort liegen geblieben sind, die Bazillen ausgekeimt sind und sich dort vermehrt haben, erfolgt nach *v. Baumgarten* sekundär die Epithelzerstörung und der Austritt der Bazillen an die Darmschleimfläche. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß in den Darmkanal gelangte Sporen nicht immer eine Erkrankung der Tiere hervorrufen. Es sind erhebliche Mengen von Sporen nötig, um die Infektion auszulösen, bei Schafen z. B. nach *Oppermann* etwa 200 000 Sporen. Andererseits können bei „latenten Sporenträgern“, d. h. Tieren, die Milzbrandsporen im Darmkanal, ohne zu erkranken, beherbergen, Schädigungen, wie Hungern oder starke Abkühlung, die Erkrankung zum Ausbruch bringen oder ihren Verlauf beschleunigen. Der Hautmilzbrand geht besonders oft von Verletzungen der unteren Extremitäten aus, doch kann auch durch

stechende Insekten eine Überimpfung des Infektionsstoffes erfolgen. Primärer Lungenmilzbrand ist bei Tieren wohl die am seltensten vorkommende Erkrankungsform.

Der Milzbrand der Tiere verläuft klinisch akut oder subakut mit hohem Fieber und ist oft schwer diagnostizierbar. Bei Darmmilzbrand bestehen Erscheinungen starker Kolik, denen oft, aber nicht immer blutige Durchfälle folgen. Das Fieber ist meistens hoch. Am Körper finden sich nicht selten ödematöse Schwellungen. Auch bei Tieren ist die sichere Diagnose meist nur durch bakteriologische Untersuchung zu erbringen.

Auf die mikroskopischen Befunde und **pathologisch-anatomischen Veränderungen** in den einzelnen Organen kann hier nicht des näheren eingegangen werden, doch sei bemerkt, daß sie, abgesehen von den Gewebsveränderungen an der primären Invasionspforte, in manchen Fällen nicht hochgradig sind. Wenn eine starke Vermehrung der Milzbrandbakterien *sub finem vitae* stattgefunden hatte, was keineswegs immer der Fall ist, sieht man in Organschnitten die kleinsten Blutgefäße und Kapillaren namentlich der Milz, der Nieren und der Leber von Bazillen geradezu vollgestopft (Fig. 53 und Taf. 10, Fig. 20). An makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen findet sich bei Milzbrandkadavern vor allen Dingen eine starke Vergrößerung der Milz. Diese ist brüchig, sehr blutreich und sieht meist schwarz-rot aus. Die typische Veränderung des Organs ist die Ursache des Namens „Milzbrand“ gewesen. Auch Leber und Niere sind sehr blutreich und brüchig. Je nach der Lokalisation finden sich Blutungen und ein sulzig-hämorrhagisches Exsudat in der Nähe des primären Krankheitsherdes, also bei Hautmilzbrand in der Haut und im Unterhautzellgewebe in weiterem Umfange, beim Darmmilzbrand an der Eintrittspforte im Darm, bei Lungenmilzbrand in der pneumonisch infiltrierten Lunge. Kleinere Blutextravasate und seröse Infiltrationen mit Hämorrhagien trifft man häufig auch in den inneren Organen, namentlich in den subserösen Geweben des Mittelfellraumes und an den Nieren. In ihnen findet kurz vor dem Tode des Tieres meist eine starke Vermehrung der Milzbrandbakterien statt. Die Lymphdrüsen sind fast immer vergrößert und namentlich in der Umgebung der sulzigen Infiltrate geschwollen und von kleinen und großen Blutungen durchsetzt. Bei Darmmilzbrand ist die intensiv rot gefärbte und geschwollene Schleimhaut häufig mit Ekchymosen durchsetzt und weist nicht selten Nekrosen und Geschwüre auf. Die Lungen sind fast immer hyperämisch und zeigen Ekchymosen. Bei primärem Lungenmilzbrand sind sie hochgradig hämorrhagisch-serös infiltriert mit stark vergrößerten Lymphdrüsen.

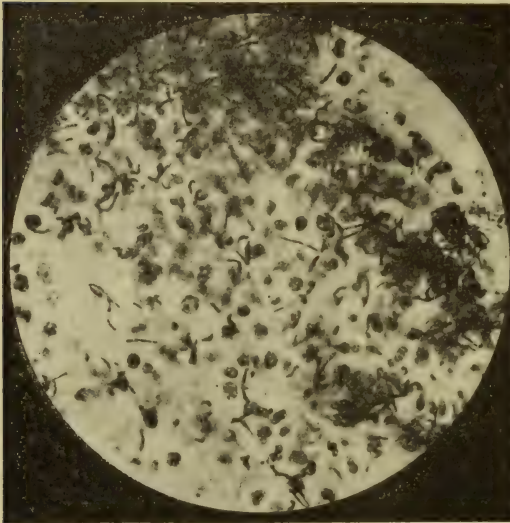
Charakteristische Befunde.

Die **Diagnose** des Milzbrandes läßt sich mit Sicherheit durch die bakteriologischen Untersuchungsmethoden stellen. Bei der Untersuchung frischen Materials, das vom Menschen oder Tier stammt, mag es während des Lebens oder nach dem Tode entnommen sein, kann unter Umständen schon das mikroskopische Präparat die Diagnose ermöglichen. Weit häufiger aber wird es notwendig sein, durch das Kulturverfahren und den Tierversuch die Diagnose zu erhärten, namentlich dann, wenn in dem Untersuchungsmaterial die Milzbrandkeime spärlich oder gemischt mit zahlreichen anderen Bakterien vorhanden sind. Bei der Untersuchung von älteren Tierkadavern ist es nicht ratsam, allein auf Grund des mikroskopischen Präparates eine Diagnose abzugeben, denn eine ganze Anzahl Fäulnisbakterien weist morphologisch eine große Ähnlichkeit mit den Milzbrandbazillen auf. Auch die Kapselfärbung kann über diese Schwierigkeiten nicht immer hinweghelfen, weil auch saprophytische Bakterien Kapseln bilden können, die denen des *Bacillus anthracis* ähnlich sind. Differentialdiagnostisch kommen bei Tieren der Rauschbrand und das maligne Ödem in Betracht. Bei diesen beiden Krankheiten findet man aber geißeltragende Bakterien als Erreger.

Diagnose.

In vielen Fällen ist es nicht möglich, mit dem Material gleich an Ort und Stelle die diagnostisch nötigen Untersuchungen anzustellen. Dann empfiehlt es sich, Gewebssaft oder Blut an sterilen Seidenfäden, Glasschälchen, Fließpapierrollen oder Gipsstäbchen, wie sie *Forster* für diesen Zweck empfohlen hat, anzutrocknen und in das Laboratorium mitzunehmen, um hier Kultur- und Tierversuche auszuführen. Man

Fig. 53.



Schnitt durch die Milz bei Milzbrand.

streicht Aufschwemmungen des Materials auf der Oberfläche von Agarplatten aus oder überträgt sie in Gelatine, die dann zu Platten verarbeitet wird. Als Versuchstiere kommen Mäuse und Meerschweinchen in Frage, auf die das verdächtige Material direkt, und zwar in das Subkutangewebe, verimpft wird. Auf diese Weise wird man Milzbrandbakterien in Tier- und Menschenmaterial, wenn sie auch nur in geringer Menge in virulentem Zustande vorhanden sind, fast stets feststellen können. Dagegen ist ihr Nachweis in Erde und

Bodenproben oder in stark mit Fäulnisbakterien durchsetztem Material häufig außerordentlich schwierig oder überhaupt nicht möglich, weil bei den Versuchstieren andere in dem Material vorhandene pathogene Bakterien, z. B. die Erreger des malignen Ödems oder des Tetanus, sich rascher vermehren und früher zum Tode führen, als die Milzbrandbazillen.

Der Nachweis von Milzbrandsporen an Tierhaaren, die als Infektionsquelle für menschliche Erkrankungen angesehen werden, wird sich auf folgende Weise erbringen lassen. Man übergießt Proben der Haare mit physiologischer Kochsalzlösung von 80° C und läßt sie unter häufigem Umschütteln so lange stehen, bis ein trübes Waschwasser erhalten wird. Dieses wird nochmals auf 80° erhitzt, um die vegetativen Formen der in ihm enthaltenen zahlreichen Bakterienarten abzutöten, und dann zentrifugiert. Mit dem gewonnenen Sediment werden Mäuse und Meerschweinchen intraperitoneal infiziert und Oberflächenkulturen auf Gelatine- und Agarplatten angelegt. Verdächtige Kolonien der Platten sind abzustechen und auf ihr morphologisches und färbereiches Verhalten und auf ihre Tierpathogenität weiter zu untersuchen.

In neuester Zeit ist die Milzbranddiagnostik durch ein biologisches Untersuchungsverfahren bereichert worden, das nach den bisher vorliegenden Erfahrungen

anscheinend sehr zuverlässig ist. *Ascoli* stellte fest, daß Milzbrandserum in Extrakten aus Organen milzbrandkranker Tiere spezifische Fällungen hervorruft. Er kochte die verdächtigen Objekte (Blut, Milz usw.) mit der 5—10fachen Menge physiologischer Kochsalzlösung einige Minuten lang und goß den Extrakt auf ein Asbestfilter. Nach dem Erkalten unterschichtete er die klaren Filtrate mit präzipitierendem Milzbrandserum und sah, wenn Milzbrand vorlag, an der Berührungsfläche in kurzer Zeit eine typische ringförmige Trübung auftreten. Die spezifische Wirksamkeit dieser **Thermopräzipitinmethode Ascolis** ist von zahlreichen Autoren bestätigt worden. Nach den Untersuchungen von *Schütz* und *Pfeiler* empfiehlt es sich, den Organbrei einige Zeit mit Chloroform zu überschichten und dann — ohne zu kochen — mehrere Stunden lang mit Karbolkochsalzlösung zu extrahieren. Das *Ascolische* Verfahren gibt auch bei stark gefaulten Organen noch zuverlässige Resultate und kann auch bei der Untersuchung milzbrandverdächtiger Häute und Felle mit Erfolg herangezogen werden. Um unspezifische Trübungen und Niederschläge auszuschalten, ist die Anstellung von Kontrollproben notwendig, bei denen die zu untersuchenden Extrakte mit normalem Serum versetzt werden.

Hinsichtlich der **Verbreitung und Übertragung** ist zu bemerken, daß der Milzbrand in fast allen Ländern und Erdteilen heimisch ist, in ihnen aber vorzugsweise in bestimmten Gegenden, sogenannten Milzbranddistrikten, auftritt. Früher, als die Ätiologie noch nicht geklärt war und die wirksamen Bekämpfungsmaßnahmen, die auf den Ergebnissen der modernen Forschungen aufgebaut wurden, noch nicht zur Anwendung kommen konnten, hat er sich oft auch in Form großer Epizootien ausgebreitet.

Epidemiologie.

Bekannt sind die ungeheuren Verheerungen, die die auch als „Sibirische Pest“ bezeichnete Seuche namentlich in Rußland angerichtet hat. Im Jahre 1864 sollen dort allein 72 000 Pferde an Milzbrand gefallen sein, und in den Jahren 1864—1870 gingen nach *Sobernheim* im Gouvernement Nowgorod über 65 000 Pferde, Kühe und Schafe und 528 Menschen durch die Seuche zugrunde. In ganz Rußland ist die Zahl der in jenen Jahren an Milzbrand gestorbenen Menschen nach Tausenden zu schätzen. Auch heute noch fordert die Krankheit besonders im russischen Reich alljährlich große Opfer.

Endemische Herde der Seuche finden wir auch in Ungarn, in den unteren Donauländern, in einzelnen Teilen Frankreichs (Auvergne, Beauce, Sologne, Eure et Loire). In Deutschland sind es besonders einzelne Distrikte der bayrischen Alpen (Bezirke Tölz, Werdenfels, Weilheim, Miesbach), wo 1873—1875 1277 Stück Vieh an Milzbrand erkrankten und 834 fielen. Ein Hauptberuf liegt auf den Alpweiden der Gemeinde Lenggries bei Tölz. Auch am Niederrhein, in den Provinzen Sachsen (Kreis Mansfeld), Posen und Schlesien und im Regierungsbezirk Potsdam fanden sich früher solche Distrikte. In letzterem herrschte die Seuche besonders in den Jahren 1846, 1861, 1873 und 1874 unter dem Rot- und Damwilde, von dem im letztgenannten Jahre 1780 = 65% des vorhandenen Wildstandes von 2729 Wildstücken, im königlichen Wildpark Grunewald sogar 1219 von 1800 fielen.

Durch den Häuteexport ist man auch auf das Vorhandensein großer Milzbranddistrikte in Zentralasien, besonders in China, ferner in Indien, in abgelegenen Gegenden von Nordamerika, in Südamerika und in Zentralafrika aufmerksam geworden.

In Deutschland erkrankten nach der amtlichen Tierseuchenstatistik an Milzbrand jetzt jährlich durchschnittlich etwa 120—150 Pferde, 4000—5000 Rinder, 300—500 Schafe, 10—15 Ziegen und 100—200 Schweine. Infektionen der Menschen wurden im Jahre 1908 in 120 Fällen festgestellt, von denen 19 tödlich endeten. Unter den Erkrankten befanden sich, soweit die Berufsarten angegeben sind, 42 Schlächter, 7 Abdecker, 3 Schäfer, 5 Gerber, 1 Viehhändler. Ähnlich sind auch die Zahlen der anderen Jahre der letzten Zeit.

Die Beobachtung, daß der Anthrax die Eigentümlichkeit hat, an bestimmten Örtlichkeiten, namentlich auf gewissen Weideplätzen, sich einzunisten und jahraus jahrein Tiere, die an bestimmten Stellen ihr

Futter suchen, zu infizieren, hat zur Aufstellung verschiedener Theorien über das Zustandekommen solcher Erkrankungen geführt.

In früheren Zeiten neigten viele Forscher der Theorie *Pasteurs* zu, der an-nahm, daß Sporen aus den beerdigten Anthraxkadavern von Regenwürmern an die Oberfläche gebracht würden und so zur Infektion der oberflächlichen Bodenschichten führten. Man hat diese Theorie auf Grund der von *Koch* festgestellten Bedingungen der Sporenbildung fallen lassen müssen. In den tiefen Erdschichten kann wegen Mangels an Sauerstoff und infolge der niedrigen Temperatur, die stets weniger als 14°C beträgt, keine Sporenbildung stattfinden. Auch hat sich nicht nachweisen lassen, daß Regenwürmer Milzbrandsporen aufnehmen und auf weitere Strecken innerhalb des Erdreichs verschleppen.

Die Verseuchung der Weiden ist auf die Ausstreuerung von Anthraxkeimen durch die kranken Tiere während der Krankheit oder nach dem Tode zurückzuführen. Mit dem Harn und namentlich mit dem Kot gehen bei milzbrandkranken Rindern, Pferden und Schafen Anthraxbakterien ab. Sie finden im Mist und in oberflächlichen Erdschichten die Bedingungen zur Sporulation, und wir wissen, daß die Sporen gegen äußere Einflüsse, wie Eintrocknung und Belichtung, sehr widerstandsfähig sind, sich daher lange halten. Auch bei den Anthraxkadavern fließt aus der Nase, dem Maul und dem After sehr häufig mit Blut gemischte Flüssigkeit, die Milzbrandbakterien enthält, und so führen in gleicher Weise wie die kranken Tiere auch die Kadaver eine Verseuchung der Weiden herbei. Die neueren Untersuchungen haben außerdem ergeben, daß ganz leichte Erkrankungen an Anthrax bei Rindern und Schafen viel häufiger vorkommen, als man früher annahm. Bezüglich der Weiterverbreitung der Erreger sind derartige Fälle von besonderer Bedeutung. Die Infektion der Tiere, die auf solchen Weiden grasen, erfolgt dann mit dem Futter und führt, wie das auch die Erfahrung zeigt, in der Mehrzahl der Fälle zur Entstehung von Darmmilzbrand. Die Tiere, die nicht erkranken, können aber Sporen längere Zeit in ihrem Darminhalt beherbergen, mit dem Kot ausscheiden und so zur Verseuchung der Weiden führen. Neben enzootischen sporadischen Milzbranderkrankungen kommen Epizootien unter Pferden, Rindern und Schafen vor, die jahreszeitliche Schwankungen aufweisen. In den europäischen Ländern häufen sich die Epizootien, sobald das Vieh auf die Weide getrieben wird.

Daß auch das Wasser hier und da Milzbrandinfektionen der Tiere veranlaßt, dafür sind in der Literatur verschiedene einwandfrei erscheinende Beispiele mitgeteilt worden. So ließ sich das Auftreten des Milzbrandes unter dem Rindvieh im Schmeiegebiet (Reg.-Bez. Hohen-zollern) auf Verunreinigung des Schmeiebaches durch Gerbereiabwässer zurückführen. Die Krankheitskeime gelangten mit den Abwässern und durch das „Weichen“, zu einem kleineren Teil auch durch das „Fließen“ der in den Gerbereien verarbeiteten Häute in den Bach und durch das Rieseln auf die Wiesen, wo sie von dem Vieh mit dem Trinkwasser oder durch infiziertes Futter aufgenommen wurden.

Prophylaxe.

Die **Prophylaxe** der Krankheit muß sich vor allen Dingen gegen den Milzbrand der Tiere richten. Je weniger Anthrax bei Tieren vorkommt, desto seltener werden auch die Erkrankungen des Menschen sein.

Die Bekämpfung der Seuche bei Tieren hat verschiedene Punkte zu berücksichtigen, die aber alle auf eine möglichst vollkommene Vernichtung oder Unschädlichmachung des Infektionsstoffes gerichtet sein müssen.

Kranke Tiere sind abzusondern und eventuell zu töten. Diese Maßregel ist in Deutschland durchführbar, weil Anthrax zu den meldepflichtigen Tierseuchen gehört. Die Kadaver sind zu verbrennen oder 1m tief zu vergraben. Daneben muß man für eine sehr strenge Desinfektion der Stallräume und aller Gegenstände sorgen, die möglicherweise infiziert sind. Es wird aber vielfach trotz der Befolgung dieser Vorschriften unmöglich sein, infizierte Ställe oder gar Weiden wieder seuchenfrei zu machen, weil man mit Anthraxsporen zu rechnen hat, die so außerordentlich lange haltbar und so resistent gegen Desinfektionsmittel sind. Will man Tiere an infizierten Örtlichkeiten (Ställen und Weiden) vor Milzbrand schützen, so empfiehlt sich ihre aktive Immunisierung, die entweder nach der *Pasteurschen* oder der noch wirksameren *Sobernheimschen* Methode ausgeführt wird. Die Impfung muß jedes Jahr wiederholt werden. Ställe und Gehöfte, in denen Milzbrandfälle festgestellt sind, sind vom Verkehr abzusperren, ebenso die zugehörigen Weideflächen. Gemeinschaftlicher Weidegang von Tieren aus den Viehbeständen verschiedener Besitzer ist zu untersagen, desgleichen die gemeinschaftliche Benutzung von Brunnen, Tränken und Schwemmen. Der unschädlichen Beseitigung des als infiziert anzusehenden Düngers ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Viehmärkte, Ausstellungen und Körungen sollen eingestellt oder beschränkt werden.

Der Übertragung des Milzbrandes auf den Menschen durch den Genuß des Fleisches milzbrandkranker Tiere wirkt außer der Bestimmung des Deutschen Viehseuchengesetzes, daß Schlachtungen solcher Tiere verboten sind, auch das Gesetz betreffend die Schlachtvieh- und Fleischschau vom 3. Juni 1900 entgegen. das den ganzen Tierkörper (Fleisch mit Knochen, Fett, Eingeweiden und den zum Genuß geeigneten Teilen der Haut sowie das Blut) als untauglich zum Genuß für Menschen erklärt, wenn bei der Fleischschau Milzbrand festgestellt ist. Der Polizeibehörde ist von solchem Befunde Anzeige zu erstatten.

Besonders wichtig ist die Forderung einer wirksamen Desinfektion der in Gewerbebetrieben verarbeiteten tierischen Rohmaterialien (Tierfelle, Robbhaare, Lumpen usw.), die erfahrungsgemäß zur Übertragung des Anthraxbazillus auf den Menschen Veranlassung geben; namentlich gilt dies für Häute und Felle, die aus dem Auslande importiert werden oder aber von solchen Tieren stammen, die gefallen sind. Tierärzte, die Obduktionen bei Milzbrandkadavern und milzbrandverdächtigen Tieren vornehmen, müssen jede Verletzung peinlichst vermeiden oder sich durch Gummihandschuhe schützen. Schlächter, Abdecker und Gerber sind zu ermahnen, daß sie auch bei geringfügigen Verletzungen die betreffenden Hautstellen mit einem undurchlässigen Verband schützen.

Verschiedene Tierarten und -rassen sind von Natur unempfindlich gegen Milzbrand. Allerdings ist diese **natürliche Immunität** keine absolute, denn nach Injektion genügender Mengen hochvirulenten Materials erliegen bei geeigneter Infektionsweise unter Umständen auch die resistentesten Tiere der Infektion. Von den Kaltblütern und Vögeln, die am meisten refraktär sind, bis zu den experimentell höchstempfindlichen Mäusen läßt sich eine Stufenleiter der einzelnen Tierarten aufstellen mit graduell abnehmender Empfänglichkeit. Gerade beim Milzbrand sind besonders eingehende und zahlreiche Untersuchungen über die Ursache und das Wesen der natürlichen Immunität angestellt. Aber trotz des eifrigen Studiums vieler Forscher bewegen wir uns bezüglich der Ursachen der angeborenen Milzbrandimmunität auf einem ebenso hypothetischen Boden wie bei der

Immunität.

Beurteilung der natürlichen Immunität bei den meisten anderen Infektionskrankheiten.

Die auf den ersten Augenblick recht plausible humorale Theorie der natürlichen Milzbrandimmunität hat trotz der neueren Erklärungsversuche und Experimente von *Gruber*, *Futaki*, *Bail* und *Pettersen* nicht allgemeine Anerkennung gefunden. Gegen die Richtigkeit der Theorie spricht namentlich die Tatsache, daß manche Tiere (z. B. Kaninchen) sehr empfänglich für Milzbrand sind, trotzdem ihr Serum in vitro und auch ihr Blut in vivo stark bakterizid auf Milzbrandbazillen wirkt. Diese „anthrakoziden“ Stoffe des Kaninchenblutes sollen nach obigen Autoren durch die Körperzellen abgelenkt sein bzw. erst beim Gerinnen aus den Blutplättchen entstehen. Die von *Conradi* gefundene Tatsache, daß auch das Blut stark infizierter Tiere die direkt in die Blutbahn eingebrachten Bazillen abtötet, entkräftet diese Erklärungsversuche. Auch die von *Gruber*, *Futaki* und *Preis* mit diesen Fragen in Zusammenhang gebrachte Fähigkeit der Milzbrandbazillen, Kapseln zu bilden, ist zu vieldeutig, um zur Grundlage einer allgemein gültigen Theorie zu dienen. *Preis* faßt die Kapselbildung als einen Schutzvorgang der Milzbrandbazillen auf, mittelst deren sich die Bazillen gegen die anthrakoziden Stoffe wehren, während *Bail* sie als den Ausdruck einer gesteigerten Energie, Stoffe zu sezernieren, und einer allgemein erhöhten Pathogenität betrachtet. Diese Theorien sind aber durch die mehrfach bestätigten Feststellungen von *Fischöder*, daß die „Kapselbazillen“ gegen die anthrakoziden Wirkungen des Blutes in vitro oder in vivo nicht resistenter sind, als nicht mit Kapseln ausgestattete Bazillen, erschüttert. Die Kapselbildung ist nach anderen Autoren vielmehr als ein degenerativer Quellungszustand aufzufassen, der in keiner Beziehung zur natürlichen Immunität steht. Auch durch die *Metschnikoff*-sche Phagozytose-theorie allein läßt sich die letztere nicht erklären.

Etwas besser sind wir über das Wesen der **erworbenen Milzbrandimmunität** unterrichtet, die durch das Überstehen einer spontanen Infektion erworben oder aber künstlich hervorgerufen werden kann. Mit abgetöteten Kulturen oder den Stoffwechselprodukten der Milzbrandbazillen ist man nicht imstande, eine echte Immunität hervorzurufen. Das ging schon aus den ersten Versuchen von *Toussaint* hervor. Dieser versuchte Tiere mit Milzbrandblut zu immunisieren, das 1 Stunde auf 55° C erwärmt war. Positive Erfolge lassen sich bei einem solchen Verfahren nur dann erzielen, wenn die in dem Blut enthaltenen Milzbrandbakterien nicht abgetötet, sondern nur in ihrer Lebensfähigkeit geschwächt sind. Sobald indessen alle Bakterien abgetötet sind, tritt auch keine Immunität als Folge der Impfung auf. Wir müssen annehmen, daß die scheinbar erfolgreichen Immunisierungen, die durch Einverleibung abgetöteter Bakterien erzielt sind, nur auf Resistenzwirkungen zurückzuführen waren. Auf Grund dieser Erkenntnis und durch seine systematischen Untersuchungen löste *Pasteur* auch die prinzipiell wichtige Frage der Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen experimentell. Er konnte den Nachweis erbringen, daß man hochempfindliche Tiere durch mehrmalige Vorbehandlung mit abgeschwächten Kulturen gegen die experimentelle Infektion ebenso wie gegen die natürliche Ansteckung mit hochvirulenten Anthraxbazillen immunisieren kann.

*Schutz-
impfung.*

Das **Schutzimpfungsverfahren Pasteurs** ist folgendes: Zunächst wird den Tieren ein Vaccin I einverleibt. Dieses besteht aus Milzbrandkulturen, die längere Zeit bei 42—43° C gezüchtet sind, und besitzt einen solchen Abschwächungsgrad, daß es nur Mäuse, nicht dagegen Meerschweinchen und Kaninchen tötet. 10 Tage später wird ein Vaccin II injiziert, das eine weniger abgeschwächte Milzbrandkultur enthält, die wohl Mäuse und Meerschweinchen,

nicht dagegen Kaninchen zu töten vermag. Der Impfstoff besteht aus Sporen, die an Fäden angetrocknet sind und in eine kleine Hauttasche eingeführt werden. Das *Pasteursche* Verfahren ist ein aktives Immunisierungsverfahren, denn die Tiere machen infolge der Impfung eine leichte Milzbranderkrankung durch. Der Impfschutz tritt nicht sogleich ein, sondern erst ungefähr vom 8. Tage nach der Impfung ab. Er entwickelt sich langsam, erreicht eine gewisse Höhe und verschwindet dann wieder; nach einem Jahr ist er im allgemeinen wieder abgeklungen. Das Verfahren ist an Schafen, Rindern und Pferden in vielen Ländern in größtem Umfange durchgeführt worden. Allerdings ist der Impfstoff in seiner Virulenz nie so ganz gleichmäßig herzustellen, und infolgedessen sind oft recht erhebliche Impfverluste zu verzeichnen gewesen, die bis 1% betrug, wenn ein zu virulenter Impfstoff verwendet wurde. Auch ist die zweimalige Impfung für ein Verfahren, das im großen angewendet werden soll, nicht gerade sehr zweckdienlich, weil es mit großen Kosten verbunden ist. Die Erfolge sind aber im allgemeinen gut. Der Milzbrand ist, wo systematisch nach *Pasteurs* Verfahren immunisiert wird, sehr eingeschränkt worden, namentlich bei Rindern und Pferden.

Theoretisch außerordentlich interessant ist die Tatsache, daß es mit Hilfe des *Pasteurschen* Verfahrens wohl gelingt, die genannten größeren Tiere zu immunisieren, nicht aber mit einer auch nur annähernd so großen Sicherheit die kleinen Laboratoriumstiere. Meerschweinchen und Mäuse sind nur außerordentlich schwer gegen Milzbrand zu immunisieren. Man benutzt zur Vorbehandlung dieser Tiere am besten asporogene Kulturen von sehr starker Abschwächung, geht dann sehr vorsichtig mit vielmaligen Injektionen vor, um schließlich das Vaccin I und dann nach mehrmaligen Injektionen das Vaccin II anzuwenden. Auch dann gelingt es keineswegs, jedes Tier zu immunisieren. Die Verhältnisse liegen hier genau so wie bei der Immunisierung von Meerschweinchen, Ratten und Mäusen mit abgeschwächten oder abgetöteten Pestkulturen.

Auch mit virulenten Kulturen hat man größere Tiere, namentlich Rinder, zu immunisieren versucht. Gegen die subkutane Injektion von minimalsten Mengen virulenter Kultur sind manche Rinder nämlich verhältnismäßig unempfindlich; sie machen nur eine lokale, mit Fieber einhergehende Erkrankung durch. Aber das Verfahren ist doch gefährlich, weil manche Tiere nach der Impfung an tödlichem Milzbrand erkranken und dann zur Verbreitung virulenter Milzbrandkeime Veranlassung geben können.

Dem Verfahren *Pasteurs* sind eine ganze Anzahl anderer nachgebildet, deren Unterschied in der Verschiedenartigkeit der Abschwächungsverfahren der Kulturen besteht.

Im **Immunserum**, d. h. im Serum von Tieren, die einem systematischen Immunisierungsverfahren unterworfen sind, treten, wie zuerst *Sklavo* und *Marchoux* durch Versuche exakt nachwiesen, spezifische Schutzstoffe auf. *Sobernheim* hat durch verbesserte Methoden ein Serum gewonnen, welches noch wirksamer ist als das von den genannten Autoren hergestellte. Es werden Rindern zunächst abgeschwächte Kulturen mit Milzbrandserum injiziert, dann abgeschwächte Kulturen allein und nach mehrmaliger Injektion von steigenden Dosen der letzteren wird zu virulenten Kulturen zunächst in kleineren, dann in größeren Mengen übergegangen. Das Serum hat einen ausgesprochenen Schutzwert nicht nur gegen die subkutane Infektion, sondern auch gegen Fütterungsmilzbrand und kann daher zur Immunisierung benutzt werden.

Immun-
serum.

Es entfaltet aber zu Beginn einer Infektion, namentlich bei langsamem Verlauf derselben, auch Heilwirkungen (s. u.).

Die Wertbestimmung des Serums macht bisher noch große Schwierigkeiten. Das beruht zum Teil darauf, daß die Frage der Wirkungsweise des Milzbrandserums noch nicht geklärt ist. Es steht allerdings fest, daß das Serum weder Antitoxine, noch Bakteriolyse enthält; auch komplementbindende Stoffe wurden darin nicht nachgewiesen. Die antiinfektiöse Wirkung des Serums, auch als antibakterielle zu bezeichnen, verhindert jedenfalls im Schutz- und Heilversuch die Vermehrung der Bazillen im Tier- und Menschenkörper und ermöglicht so dem Organismus, die Bazillen und Sporen abzutöten. Die Natur der Stoffe, mittelst deren das Serum diese Wirkung entfaltet, ist noch unbekannt. Weder an Ratten, noch an Kaninchen erzielt man einigermaßen praktisch brauchbare Titerbestimmungen. Die Versuchsergebnisse sind, wie *Ascoli* bei sorgfältigen Nachprüfungen zeigen konnte, je nach der Virulenz des benutzten Stammes verschieden und nicht so regelmäßig, daß darauf eine Wertbestimmungsmethode aufgebaut werden könnte. Nur bei Meerschweinchen und Hammeln läßt sich bei Benutzung eines Stammes von ganz konstanter, bekannter Virulenz der Wert eines Serums bestimmen.

Kombinierte
Immunisierung.

Die hauptsächlichste praktische Verwendung erfährt das Milzbrandserum bei der **kombinierten Immunisierung**, die der Simultanmethode bei Rinderpest und Schweinerotlauf nachgebildet ist. Es wird eine kleine Menge leicht abgeschwächter Milzbrandkultur auf der einen Körperseite, Milzbrandserum auf der anderen Körperseite eingespritzt. Eine einmalige Injektion genügt, um den Impflingen eine Immunität zu verleihen, die länger schützt, als die mittelst des *Pasteurschen* Verfahrens erzielte. Diese von *Sobernheim* in die Praxis eingeführte Methode ist in großem Umfange in den verschiedensten von Milzbrand heimgesuchten Distrikten mit unbestrittenem Erfolge ausgeführt worden. Die Impfverluste sind bei mehr als 200 000 in Südamerika von *Sobernheim* und *Burow* geimpften Rindern außerordentlich gering (0.1%) gewesen.

So sicher festgestellt die praktische Brauchbarkeit des Milzbrandserums für Zwecke dieser kombinierten Immunisierung ist, so wenig wissen wir bis jetzt über die Ursachen seiner Wirksamkeit. Wenn es auch wahrscheinlich ist, daß bakterizide Stoffe die spezifische Wirkung des Serums bedingen, so lassen sich doch solche weder im Reagenzglase, noch im Tierkörper nachweisen. Anscheinend spielen auch agglutinierende Stoffe und Bakteriotropine eine Rolle bei der Schutz- und Heilwirkung. Die endgültige Klärung dieser Frage muß weiteren Forschungen überlassen bleiben.

Serum-
therapie.

Dem Milzbrandserum wohnen **ausgesprochene Heilwirkungen** inne. In der Literatur sind bereits eine ganze Anzahl von Krankheitsfällen mitgeteilt worden, in denen bei an Milzbrand erkrankten Menschen und Tieren nach Einverleibung des Serums eine rasche Genesung eintrat. Wenn man auch in Rechnung zieht, daß der Milzbrand keineswegs, namentlich beim Menschen nicht, eine stets tödliche Krankheit ist, so ist die Mortalität bei schweren Infektionen doch groß. Es liegen aber gerade Berichte über günstige Beeinflussung bedrohlicher Krankheitszustände durch das Milzbrandserum vor, sodaß an einer spezifischen Wirkung auf die Milzbrandbazillen kaum zu zweifeln ist. Nach der Serumeinspritzung stellen sich Rückbildungen der Lokalsymptome und Temperaturabfall, zuweilen nach vorhergehendem Temperaturanstieg, ein. *Laewen* empfiehlt, bei allen mit schweren Allgemeinsymptomen einhergehenden Fällen, unbeschadet der Lokalbehandlung, unverzüglich

größere Mengen des *Sobernheimschen* Serums intravenös zu injizieren, beim Erwachsenen etwa 30—40 ccm oder noch mehr, und nötigenfalls die Injektion an demselben oder am folgenden Tage zu wiederholen. In den nächsten Tagen sollen dann geringere Serumdosen subkutan verabfolgt werden. Die Allgemeinerscheinungen pflegen nach der Seruminjektion eine entschiedene Besserung zu erfahren. Auch die prophylaktische Anwendung des Serums wird häufig angezeigt sein, wenn es gilt, den Ausbruch der Krankheit, z. B. nach einer Verletzung bei der Obduktion eines Milzbrandkadavers, zu verhüten. *Sklavo* stellte bei 164 mit Milzbrandserum behandelten Fällen eine Mortalität von 6·09% fest, während nach den statistischen Erhebungen die Mortalität an Milzbrand in Italien sonst 24·16% beträgt. Von 105 sehr schweren Milzbrandfällen, die *Mendez* serotherapeutisch behandelte, starben nur 9. Die Serumtherapie ist also zur Unterstützung der durch *v. Bergmann* eingeführten und jetzt von den meisten Chirurgen angewandten konservativen Therapie zu empfehlen. Letztere besteht ausschließlich in einer Ruhigstellung und Suspension der erkrankten Körperteile und in Salbenschutzverbänden. Inzisionen werden möglichst vermieden.

In neuerer Zeit haben verschiedene Autoren auch eine Salvarsanbehandlung des menschlichen Milzbrandes empfohlen. *Becker* hat bei einem Kranken, der schon an Milzbrandseptikämie litt und nach dem schweren Krankheitsbilde als verloren gelten mußte, nach intravenöser Einspritzung von 0·6 g Salvarsan eine schnelle Genesung eintreten sehen. Das Blut war am Tage nach der Injektion steril. Auch *Bettmann* sah auffallende Erfolge bei 2 mit Salvarsan behandelten Fällen. In Tierversuchen, die unabhängig voneinander *Kessel*, *Schuster* und *Laubenheimer* anstellten, zeigte es sich ebenfalls, daß das Mittel imstande ist, Tiere von einer sicher tödlichen Milzbrandinfektion zu retten. Die therapeutische Wirkung des Salvarsans auf Milzbrandbakterien ist allerdings nicht mit der von diesem Mittel auf Spirochäten ausgeübten Wirkung zu vergleichen, denn es sind nicht nur große Dosen notwendig, sondern die Wirkung ist auch nicht so sicher. Das Salvarsan wirkt bei Milzbrand nicht als echtes chemotherapeutisches Mittel, sondern ähnlich wie sonstige innere Antiseptika. Den Milzbrandbazillen fehlen Chemorezeptoren im Sinne *Ehrlichs* für das Salvarsan.

Literatur.

- Sobernheim*, Milzbrand. Handbuch der path. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 3, 1913. — Darstellung der Schutzstoffe und Methoden der Schutzimpfung gegen Milzbrand. — Milzbrandserum. Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*, Bd. 1, 1908 und Bd. 2, 1909, Jena, G. Fischer. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897 und Bd. 31, 1899; Berliner klinische Wochenschr., 1902.
- v. Esmarch*, Die Milzbrandsporenbildung auf Fellen. Festschrift für *R. Koch*. Jena, G. Fischer, 1903.
- Eppinger*, Die Hadernkrankheit. Jena, G. Fischer, 1894.
- Johne*, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 19, 1893.
- Sklavo*, Zentralbl. f. Bakt., 1899 u. 1902; Berliner klin. Wochenschr., 1901.
- Baumgarten*, Lehrbuch der pathol. Mykologie. Braunschweig 1890.
- Behring*, Deutsche med. Wochenschr., 1887 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6 u. 7.
- Bollinger*, Zur Pathologie des Milzbrandes. München 1872.
- C. Fränkel*, Grundriß der Bakterienkunde. Berlin, Hirschwald, 1890.
- Friedberger* u. *Fröhner*, Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie der Haustiere. 7. Aufl., Stuttgart, Enke, 1908.

- Garré*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1887.
Heim, Lehrbuch der Bakteriologie. 5. Aufl., Stuttgart, Enke, 1918.
Klein, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.
R. Koch, F. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen, Bd. 2, 1876. — Mitteil. aus dem kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
R. Koch, Gaffky u. Löffler, ebenda, Bd. 1 u. 2.
Laewen, Über die Serumbehandlung des Milzbrandes beim Menschen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 95, H. 6.
Mendez, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
Sklavo, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1895.
Becker, Milzbrand und Salvarsan. Med. Klinik 1912, Nr. 44 u. Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 12.
v. Baumgarten, Lehrbuch der pathog. Mikroorg., Leipzig 1911.
Lüpke, Dissertation unter *Klett*. Gießen 1904.
Rübiger, Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene, 1900/1901.
Hildebrandt, Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. 3, 1888.
Gifford, Archiv f. Augenheilkunde, Bd. 17, 1888.
Gruber und Futaki, Münchener med. Wochenschr., 1907.
Fischoeder, Zentralbl. f. Bakt., 1909.
Bail, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 36, 1904.
Ascoli, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 46, 1908.
Lexer, Lehrb. d. allg. Chirurgie. Stuttgart, Enke, 1910.
E. Wagner, Archiv f. Heilk., Bd. 15.
Hutyrá u. Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 4. Aufl., Jena, Gustav Fischer, 1913.
-

16. VORLESUNG.

Cholera asiatica.

Das eigentliche Heimatland der asiatischen Cholera ist das Gangesdelta. Dort hat aller Wahrscheinlichkeit nach die Seuche bereits vor Jahrtausenden endemisch geherrscht, und von hier aus ist es wohl schon in früheren Jahrhunderten zu Cholera-epidemien in Asien gekommen, so zu vereinzelt Ausbrüchen in Indien während des 16., 17. und 18. Jahrhunderts.

Geschichtliches.

Pandemische Ausbreitung gewann die Cholera aber zuerst im Anfang des 19. Jahrhunderts. Im Jahre 1817 überzog sie ganz Indien und überschritt alsbald die Grenzen ihres Heimatlandes, um allmählich fast die ganze bewohnte Erdoberfläche heimsuchen. Der erste große Seuchenzug, der unzählbare Opfer forderte, erlosch im Jahre 1823. Seitdem ist es wiederholt zu Choleraepidemien gekommen, die stets ihren Ausgangspunkt vom Gangesdelta nahmen und den großen Verkehrsstraßen folgten. 1826—1837 sehen wir alle fünf Erdteile ergriffen, alsdann folgt nach 9jährigem Intervall die Pandemie von 1846—1862, die Europa, Asien, Afrika und Amerika heimsuchte. Der vierte Seuchenzug fällt in die Jahre 1864—1875, der fünfte in die Jahre 1883—1896. Diese letztere Pandemie erreichte wie bei früheren Epidemien über Ägypten, Kleinasien und Rußland auch Deutschland, wo die Cholera im Jahre 1892 mit dem gewaltigen Ausbruch in Hamburg einsetzte und bis 1894 hier und dort in Erscheinung trat.

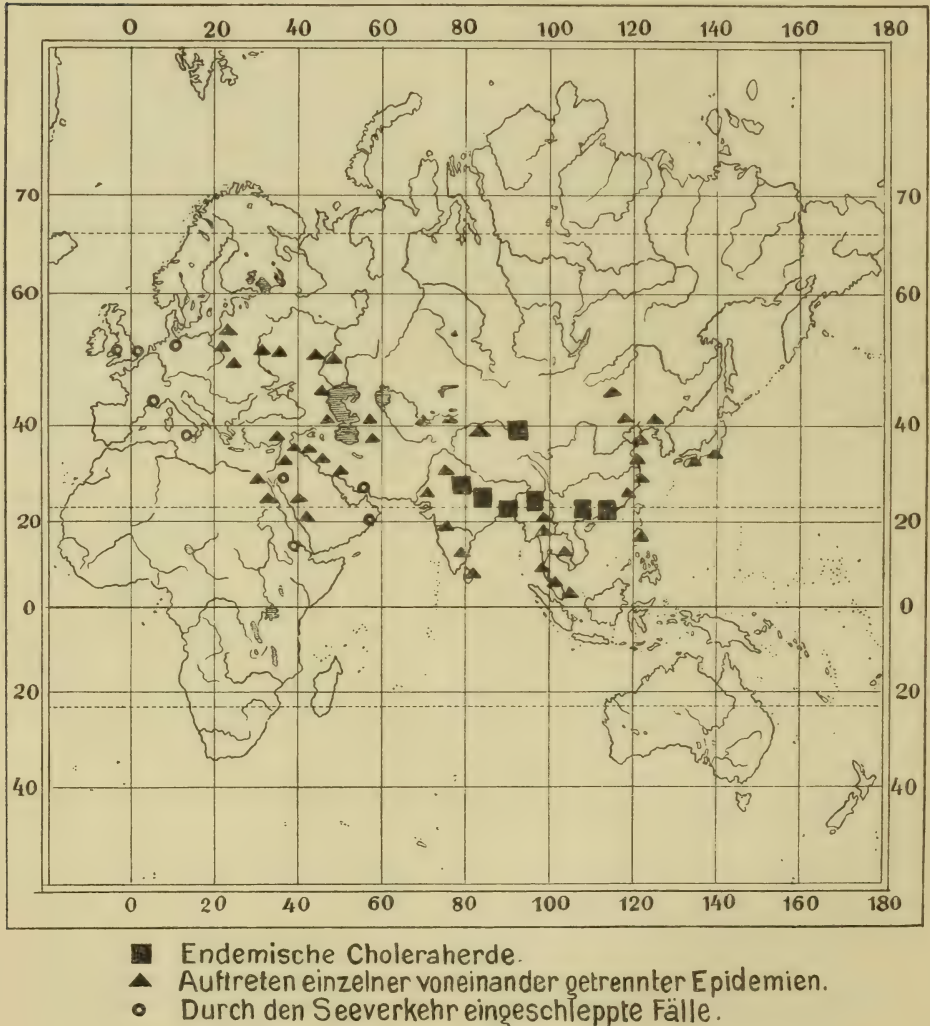
Von den endemischen Choleraherden im Orient (vgl. die Karte auf S. 278) hat die Seuche im letzten Jahrzehnt einen neuen Zug nach dem Okzident angetreten. Anfang 1902 drang sie trotz aller Vorsichtsmaßregeln bis Ägypten vor und forderte dort mehr als 40 000 Opfer. Anfang 1903 hat sie sich in Syrien und Palästina, später in Kleinasien und am Schwarzen Meer gezeigt und war 1904, den großen Karawanenstraßen von Samarkand folgend, nach der unteren Wolga über Baku vorgedrungen. Von hier aus wurde der Infektionsstoff in Rußland 1904/05 verbreitet, und es hat den Anschein, daß dort die Seuche seitdem nicht wieder völlig erloschen ist. Alljährlich sind in Rußland bis jetzt umfangreiche Choleraepidemien vorgekommen und haben zu gelegentlicher Verschleppung des Infektionsstoffes nach Deutschland (Weichselgebiet), Österreich, Italien, Holland usw. geführt.

Die Choleraepidemien (nach *Hirsch* und *Haeser*).

Nr.	Nach <i>Hirsch</i>		Nr.	Nach <i>Haeser</i>		Ausbreitungsbezirk
	Jahreszahl	Zeitdauer		Jahreszahl	Zeitdauer	
1	1817—23	6	1 a	1816—23	7	Asien, Afrika
2	1826—37	11	1 b	1826—37	11	Asien, Afrika, Europa, Amerika, Australien
3	1846—62	17	2	1840—50	10	} Asien, Afrika, Europa, Amerika
			3	1852—60	8	
4	1864—75	12	4	1863—73	10	Asien, Afrika, Europa, Amerika
Spätere Pandemien:						
5	1883—96	13	—	—	—	Asien, Afrika, Europa
6	1902—?	—	—	—	—	Asien, Afrika (Ägypten), Europa

Daß die asiatische Cholera durch ein infektiöses Agens hervorgerufen wird, hat schon *Griesinger* auf Grund seiner epidemiologischen Studien richtig erkannt. Er betonte bereits, daß die Seuche in allen Epidemien und in allen Zonen stets die gleiche eigentümliche Gestalt hatte und daß ihr deshalb eine spezifische Ursache zugrunde liegen müsse,

CHOLERA 1902-1907.



die, von äußeren Bedingungen unabhängig, einer aktiven und passiven Verbreitung fähig sei. Diese **spezifische Ursache** aufzufinden gelang *Robert Koch* im Jahre 1883. Zuerst in Ägypten, dann in Indien stellte er fest, daß die Cholera eine Darmkrankheit ist, deren Erreger, kommaförmig gebogene Bazillen, sich im Inhalt und in den Wandungen des Dünndarmes finden. In mehrmonatiger fruchtbarer Arbeit, die

ausführlich in dem von *Gaffky* verfaßten Bericht geschildert ist, legte er die Choleraätiologie durch umfangreiche bakteriologische Untersuchungen an Choleraleichen und Cholerakranken und durch zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden klar. Er studierte ferner die biologischen Eigenschaften der entdeckten und von ihm zuerst rein gezüchteten Erreger und konnte diese durch die von ihm geschaffenen Untersuchungsmethoden auch im Wasser eines indischen Tanks nachweisen, durch dessen Genuß nachweislich eine große Anzahl Menschen an Cholera erkrankt war.

Kochs Entdeckung wurde bei allen späteren Epidemien voll und ganz bestätigt. Auf dieser Grundlage baute sich später das noch ausführlicher zu besprechende Cholerabekämpfungssystem auf, durch das wir heute die Verbreitung der Seuche zu verhindern imstande sind. Auch die Auffindung wirksamer Schutzimpfungsverfahren, die ebenso wie die Vervollkommenung der Choleradiagnostik den rastlosen Forschungen auf dem Gebiete der Choleraimmunität zu danken ist, war nur dadurch möglich, daß *R. Kochs* grundlegende Studien die Erreger der Cholera uns kennen und züchten gelehrt haben.

Der **Cholera-vibrio** ist ein kurzes, leicht gekrümmtes Stäbchen von durchschnittlich etwa 1.5μ Länge und 0.4μ Breite. Die im Deckglaspräparat vorwiegende Kommaform könnte zu der Annahme verleiten, daß der einzelne Vibrio ein nur in einer Ebene gekrümmtes Stäbchen sei; dem ist aber nicht so, vielmehr stellt das Einzelindividuum einen Teil einer Schraubenwindung dar. Die Form der Vibrionen in Deckglasausstrichpräparaten erscheint durch die mannigfache Lagerung, die die Einzelvibrionen zu einander einnehmen, verschieden (Taf. 12, Fig. 1 u. 3). Man sieht Halbkreisformen \cap -, \hookleftarrow - und \hookrightarrow -Formen. Übrigens trifft man unter den einzelnen Cholerastämmen in bezug auf die Morphologie auffallende Unterschiede, was die Länge, die Dicke und den Krümmungsgrad der Vibrionen sowie die Länge der Geißeln betrifft (Fig. 54 u. 55). Manche Stämme weisen Formen auf, die so kurz und plump sind, daß sie als ovoide Stäbchen imponieren. Alte Laboratoriumsstämme, die lange Zeit nur auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet werden, können die gebogene Form der Vibrionen ganz vermissen lassen und stellen häufig lange, schlanke Stäbchen dar.

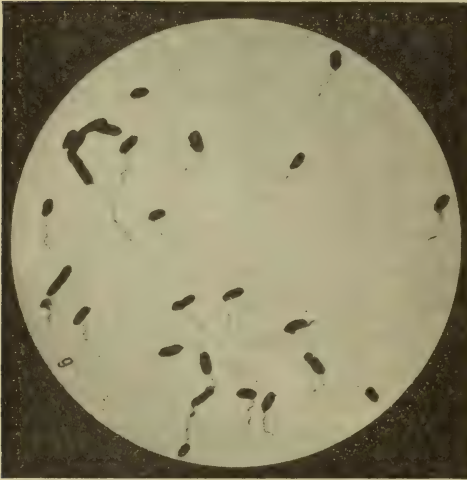
Der Cholera-
vibrio.
Morphologie.

Wenn man aus Bouillonkulturen, die mehrere Tage lang bei 37° gezüchtet wurden, Deckglaspräparate anfertigt, sieht man, daß die Vibrionen vielfach zu langen, entweder schraubenförmigen oder aber fast geradegestreckten Fäden ausgewachsen sind. Man spricht dann von Spirillenformen (Fig. 56). Auch trifft man dicke, gequollene Exemplare an, die sich schlecht färben lassen und beim Zerfall der Fäden mitunter den Eindruck von Sporen erwecken können. Diese Formen sind als Degenerations- oder Involutionsformen aufzufassen. Sie treten auch von vornherein auf Nährböden auf, die dem Choleraerreger weniger zusagen, so z. B. auf den mit Chemikalien versetzten Nährmedien.

Sporen bildet der Cholera-vibrio nicht. Die früher als Arthrosporen beschriebenen Gebilde waren keine echten Sporen im Sinne der Bio-

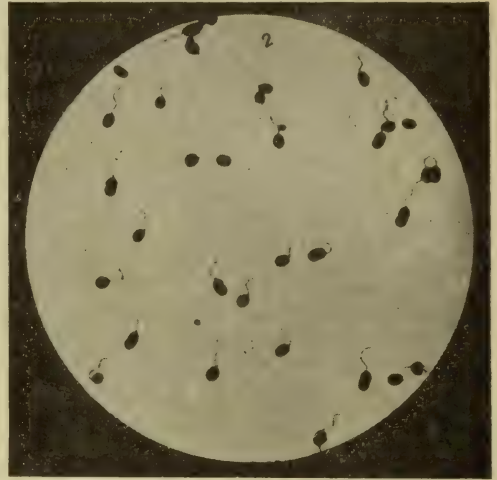
logie, sondern Involutionsformen. Mit der Annahme einer Dauerform würde auch nicht die geringe Widerstandsfähigkeit zusammenpassen.

Fig. 54.



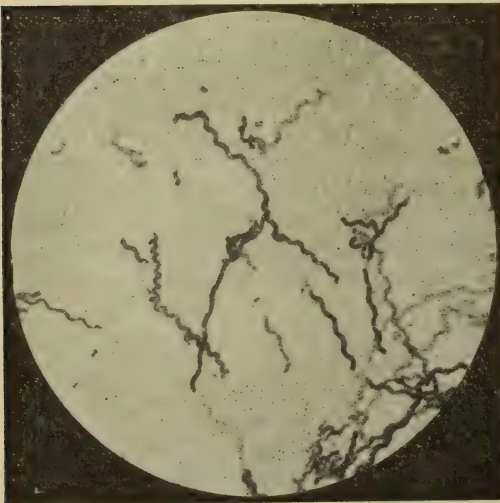
Cholera vibrien mit langen Geißeln.

Fig. 55.



Cholera vibrien von ovoider Gestalt mit kurzen Geißeln.

Fig. 56.



Involutionsformen des Cholera vibrio in alten Bouillonkulturen.

welche die solche Gebilde enthaltenden Cholera kulturen sowohl Desinfektionsmitteln gegenüber, wie auch gegen Austrocknung und Hitze besitzen.

Der Cholera vibrio ist sehr lebhaft beweglich. Bei der Untersuchung eines hängenden Tropfens, in dem frisch gezüchtete Vibrionen in einer zusagenden Nährflüssigkeit verteilt sind, sieht man diese mit großer Geschwindigkeit durch das Gesichtsfeld schießen. *R. Koch* hat die Art der Bewegung sehr treffend mit derjenigen eines Mückenschwarms verglichen. Ihre Eigenbewegung verdanken die Cholera vibrien einer einzigen, lan-

gen, endständigen Geißel, die sich mit Hilfe der gebräuchlichen Geißelfärbungsmethoden leicht darstellen läßt (Fig. 54 und 55).

Der Cholera vibrio färbt sich leicht und intensiv mit allen basischen Anilinfarben. Besonders empfehlenswert für Deckglaspräparate

ist eine mit der 10fachen Menge destillierten Wassers verdünnte Karbolfuchsinlösung. Der Gramschen Färbung gegenüber verhält sich der Cholera vibrio negativ. Bei Anwendung der Geißelfärbungsmethoden erscheinen die Vibrionen bedeutend dicker, als in den mit gewöhnlichen Farblösungen behandelten Präparaten, weil infolge der vorhergegangenen Beizung auch die Hüllen der Bakterienleiber mitgefärbt werden. In Schnitten ist der Nachweis der Cholera vibrien nicht leicht. Am besten eignet sich hier die Färbung mit alkalischer Methyleneblaulösung und nachfolgende Differenzierung in Wasser, das mit einer Spur Essigsäure versetzt ist. Auch die Pfeiffersche Universal-Schnittfärbungsmethode gibt oft gute Bilder. In Schnitten weisen die Cholera vibrien die oben als charakteristisch beschriebene Form und Krümmung nicht auf. sie zeigen hier vielmehr, namentlich der auftretenden Spindelformen wegen, eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Rotzbazillus.

Der Cholera vibrio ist ein strenger Aërobier, bei Sauerstoffabschluß gedeiht er nicht.

Kulturelles Verhalten.

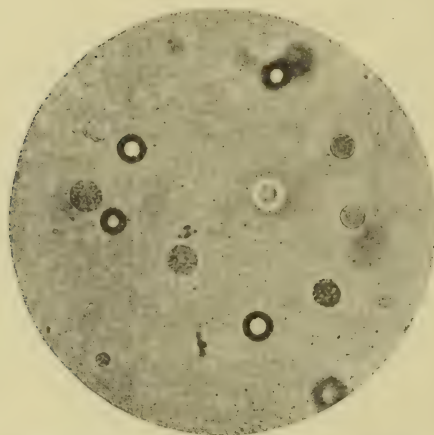
Man kann sich hiervon leicht überzeugen, wenn man eine Gelatineplatte, wie R. Koch zuerst demonstrierte, mit Cholera vibrien besiegt und an einer Stelle mit einem Deckgläschen bedeckt. Schon die geringe Absperrung des Sauerstoffs, welche das Auflegen des Deckglases hervorruft, bedingt, daß die Cholera vibrien sich unter dem Deckglas im Laufe der nächsten Tage so gut wie gar nicht entwickeln, während außerhalb des Bezirks des Deckgläschens, da, wo der Sauerstoff hinzutreten kann, ein üppiges Wachstum von Kolonien stattfindet. Hesse hat diese Beobachtung weiter verfolgt und durch mühsame gasanalytische Untersuchungen gezeigt, daß bei völligem Abschluß des Sauerstoffs auch nicht eine Spur von Wachstum stattfindet. Aber schon bei Zufuhr minimalster Mengen freien Sauerstoffs beginnt die Entwicklung der Vibrionen. Aus diesem Grunde ist auch das Wachstum von Cholera bakterien in Eiern, in denen es zur Bildung von Schwefelwasserstoff kommt, ein sehr geringes. Zwar haben Scholl und Hueppe behauptet, daß die Cholera bakterien beim Wachstum in frischen Eiern große Mengen von Schwefelwasserstoff freimachen, wodurch sich anaërobes Wachstumsverhältnisse herausbilden sollen. Die Autoren nehmen an, daß der im Ei gebildete, dann unter Überdruck vorhandene Schwefelwasserstoff die Diffusion von Luft durch die Schale völlig verhindert und daß demnach die Cholera vibrien, wenn es gelungen ist, Reinkulturen von ihnen in den Eiern zu erzielen, sich unter anaëroben Verhältnissen üppig weiter vermehren. Zenthöfer, Dönitz, Abel und Dräer konnten indessen zeigen, daß diese Angaben von Hueppe und Scholl nicht zutreffend sind. Es stellte sich bei sorgfältigen Versuchen heraus, daß stets dann, wenn die Kultur der Cholera vibrien in den Hühnereiern absolut rein war, sich niemals erhebliche Mengen von Schwefelwasserstoff nachweisen ließen, selbst dann nicht, wenn die Entwicklung der Kultur im Hühnerei eine sehr üppige war. Man kann Reinkulturen der Cholera vibrien in Eiern gewinnen, ohne daß Schwefelwasserstoff durch den Geruchssinn oder durch chemische Reagentien (Bleipapier usw.) darin auffindbar ist. Nur dann, wenn man durch das mikroskopische Präparat oder durch Kulturverfahren die Anwesenheit von anaëroben Bakterien feststellt, findet man auch Schwefelwasserstoff in dem Ei (Dönitz, Zenthöfer).

Das Wachstumsoptimum liegt bei etwa 35—36° C, Temperaturen über 38° schädigen bereits das Wachstum. Der Vibrio gedeiht auf allen gebräuchlichen Nährböden. Vorbedingung ist allerdings, daß deren Reaktion stark alkalisch ist. Vergleichende Untersuchungen haben ergeben, daß ein Zusatz von 3 ccm einer 10proz. Lösung von kristallisiertem kohlen-saurem Natrium auf 100 ccm des lackmusneutralen Nährbodens am geeignetsten ist.

Auf Gelatine erscheinen die Oberflächenkolonien nach 24stündigem Wachstum bei 22° C als feinste, dem bloßen Auge eben sichtbare, helle Pünktchen. Bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung des

Mikroskops fallen die jungen Kolonien durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen auf. Ihre Oberfläche ist fein granuliert und erweckt den Eindruck, als ob die Kolonie mit feinsten Glassplitterchen bestreut wäre (Fig. 57). Ältere Kolonien nehmen eine mehr gelbliche Farbe an, ihr Rand ist unregelmäßig. Infolge der Verflüssigung der Gelatine, die durch ein beim Wachstum des *Cholera*vibrio gebildetes Ferment bewirkt wird, sinkt die Kolonie allmählich ein. Lange im Laboratorium auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Kulturen wachsen atypisch. Sie verlieren die Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen, bilden bräunliche Kolonien mit schlingenförmig nach den Seiten vordringenden Fäden und weichen auch sonst von dem als typisch geltenden Verhalten derart ab, daß selbst der Geübte die Kultur als Cholerakultur nicht zu erkennen vermag. Aber auch frische, aus Cholerastrühen oder aus der Choleraleiche gezüchtete Kulturen können auf Gelatine zwei verschiedene Typen von Kolonien aufweisen, nämlich neben den hellen, lichtbrechenden auch

Fig. 57.



Gelatineplatten mit Cholera Kolonien bei schwacher Vergrößerung.

dunklere, grobgranulierte, die sich bei weiterer Untersuchung ebenfalls als echte Cholera Kolonien erweisen und bei Übertragung auf neue Gelatineplatten wiederum in jenen zwei verschiedenen Typen auftreten (Fig. 58—61 und Taf. 13, Fig. 1 und 2). Wenngleich das Wachstum des *Cholera*vibrio auf Gelatine als ein wohl charakterisiertes angesehen werden kann, so haben doch die Gelatineplatten ihre früher fast ausschlaggebende Bedeutung für die bakteriologische Cholera diagnose eingebüßt, denn wir wissen jetzt, daß auch choleraähnliche Viren genau die gleichen Wachstumsverhältnisse, das gleiche

morphologische Verhalten zeigen können. Das Verhalten der Gelatine-Stichkultur zeigt Fig. 62.

Auf der Agarplatte erscheinen die *Cholera*vibrionen als blasse, flache Scheiben, die bei durchfallendem Lichte eigenartig opaleszierend aussehen. Sie haben diese Eigenschaft ebenfalls mit den Kolonien anderer Vibrionenarten gemein, sind aber von dem Geübten mit Leichtigkeit von den Coli kolonien, die bei der Untersuchung von Fäzes in erster Linie differentialdiagnostisch in Betracht kommen, zu unterscheiden. (Taf. 12, Fig. 4). Nicht sämtliche Kolonien auf der Agarplatte weisen dieses typische Verhalten auf. Einzelne von ihnen können mehr gelbweißlich oder den Kolonien des *Bacterium coli* ähnlich wachsen, andere haben ein deutlich abgegrenztes weißes Zentrum, umgeben von zartem Rand. Solche atypische Kolonien wurden gerade bei der ersten Züchtung der Vibrionen aus Fäzes häufig beobachtet. *Bärthlein* hat diese zuerst von *Kolte* beobachteten Phänomene eingehend studiert und dabei festgestellt, daß

die Kolonien mit einem mehr gelblichen Ton mehr kurze, bipolar sich färbende Vibrionen aufweisen, während die hellen Kolonien vor-

Fig. 58.

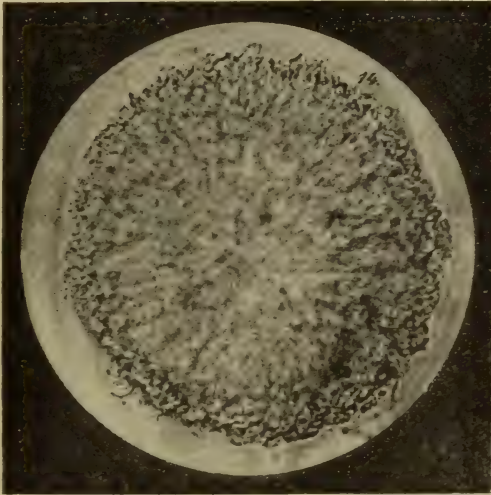
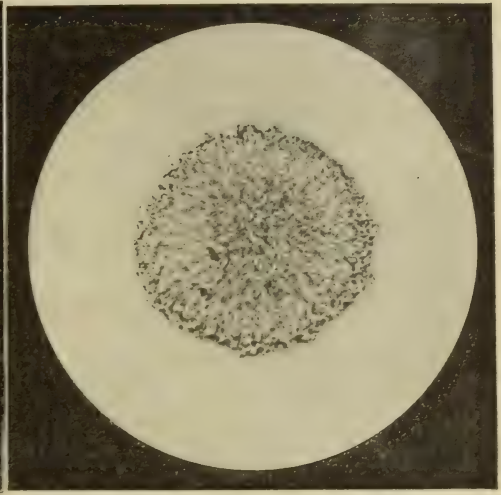


Fig. 59.



Verschiedene Typen grob granulierter Cholerakolonien bei starker Vergrößerung
(nach Photogrammen von Zettnow).

wiegend aus schlanken, zarten, deutlich gekrümmten Vibrionen zusammengesetzt sind. Züchtet man die aus den verschiedenen Typen

Fig. 60.

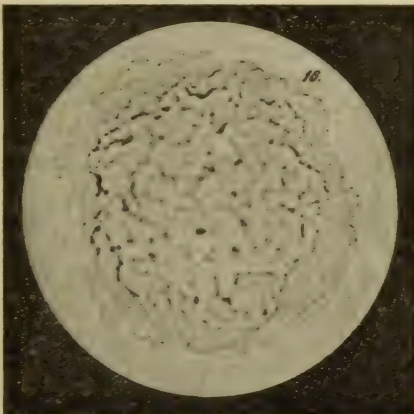
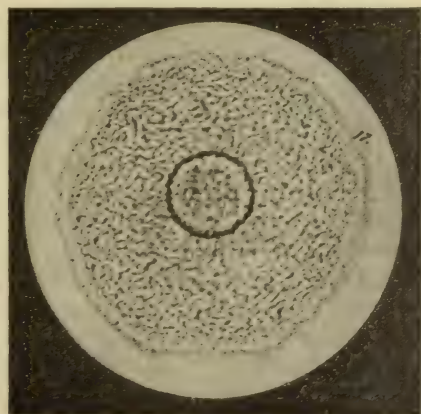


Fig. 61.



Verschiedene Typen hellichtbrechender Cholerakolonien bei starker Vergrößerung
(nach Photogrammen von Zettnow).

rein gezüchteten Kulturen unter täglichen Umimpfungen weiter, so wachsen entweder nur helle oder nur gelbe Kolonien. Sobald aber solche Kulturen längere Zeit ohne Überimpfung gelassen werden, so entstehen

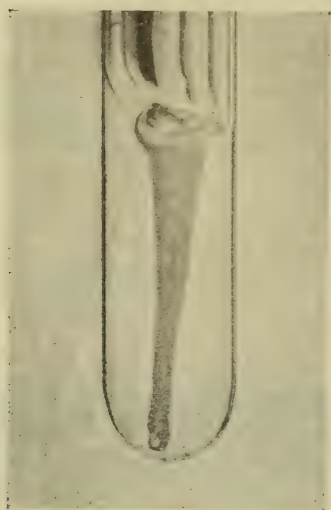
wieder beide Typen von Kolonien. Die genaueren Bedingungen für die Mutation (chemische Veränderungen in den Nährmedien alter Kulturen oder dieser selbst?) sind noch unbekannt.

Die Agarplatte ist als Ergänzung des Peptonverfahrens das wichtigste kulturelle Hilfsmittel in der heutigen Choleradiagnostik; auf welche Weise die Cholerakolonien als solche identifiziert werden, wird später zu besprechen sein.

Auf Kartoffeln wächst der *Choleravibrio* als graubrauner, fadenziehender Belag. Milch wird durch das Wachstum nicht verändert. Erstarres Blutserum wird ebenso wie die Gelatine durch das peptonisierende Ferment des *Choleravibrio* verflüssigt.

In stark alkalischer Bouillon ist das Wachstum sehr üppig, der Nährboden wird dabei getrübt und es bildet sich nach 24 Stunden ein feines transparentes Häutchen, das bei längerem Wachstum an Dicke zunimmt und bei Berührung des Röhrchens leicht zu Boden sinkt.

Fig. 62.



Cholera-Stickkultur in Gelatine.

Als besonders zusagendes Nährsubstrat ist die 1proz. Peptonlösung zu nennen. In ihr vermehren sich die Vibrionen, wie *Schottelius*, *Heim* und *Dunham* festgestellt hatten, außerordentlich schnell und sammeln sich vermöge ihrer Eigenbewegung und infolge ihres Sauerstoffbedürfnisses an der Oberfläche der Flüssigkeit an. Das Peptonwasser ist ein elektiver Nährboden für alle Vibrionenarten, d. h. die Vibrionen vermehren sich in ihm wesentlich schneller als andere Bakterien. Namentlich an der Oberfläche ist eine Reinkultur der Vibrionen selbst dann meist vorhanden, wenn in dem Gemisch nur sehr wenige Vibrionen neben zahlreichen anderen Bakterienarten vorhanden waren. Das Peptonwasser wird daher in erster Linie dann angewendet, wenn es sich darum handelt, aus einem verdächtigen Mate-

rial spärliche Vibrionen zur Anreicherung zu bringen. Wie *Hetsch* zeigte, wächst der *Choleravibrio* hier rascher als die meisten choleraähnlichen Vibrionen. Auch im Peptonwasser vermehrt sich der *Choleravibrio*, ebenso wie in Bouillon, unter Trübung der Flüssigkeit und unter Häutchenbildung.

Von *Ottolenghi* wurde für den Nachweis der *Choleravibrionen* eine Anreicherungsmethode mit Galle vorgeschlagen. Nachprüfungen über die Brauchbarkeit dieses Nährmediums von *Weißkopf*, *Bocchia*, *Schürmann* und *Abelin* führten zu einer günstigen Beurteilung dieser Methode. Da das Gallenverfahren aber auch choleraähnliche Vibrionen zur Anreicherung bringt, bietet es in dieser Beziehung keine Vorteile vor dem Peptonanreicherungsverfahren. Herstellung des Gallennährbodens: Filtrierte frische Ochsen-galle wird mit 3% einer 10proz. Natriumkarbonat-Lösung und 0.1% Kal. nitric. versetzt, in Röhrchen zu 5 ccm verteilt und hierauf im strömenden Dampf während 15–20 Min. sterilisiert. Weiter schlug *Ottolenghi* vor, Versuche mit einer Mischung von Galle, Gelatine und Natriumkarbonat oder von Galle, Agar und Natriumkarbonat zu machen. Nachprüfungen von *Bocchia* ergaben jedoch kein

befriedigendes Resultat. An dieser Stelle sei auch auf den von *R. Kraus* und seinen Mitarbeitern vorgeschlagenen elektiven flüssigen Nährboden hingewiesen, der als Blutalkalibouillon dem *Dieudonné*schen Blutalkaliagar nachgebildet ist. Die Resultate, die mit diesem Nährboden erhalten wurden, sind noch nicht spruchreif; dieses Verfahren bedarf, ehe es für praktische Zwecke gebraucht werden kann, noch weiterer Prüfung.

Bei Zusatz von geringen Mengen konzentrierter, chemisch reiner Schwefelsäure oder Salzsäure zu Bouillon- oder Peptonwasserkulturen des *Cholera*vibrio tritt eine burgunderweinrote Färbung der Flüssigkeit ein. Diese unter dem Namen der „Cholera-rotreaktion“ bekannte Erscheinung kommt nach *Brieger*, *Dunham* und *Salkowski* dadurch zustande, daß Nitrosoindol gebildet wird. Der *Cholera*vibrio bildet nämlich Indol und reduziert außerdem die in den Nährmedien enthaltenen Nitrate zu Nitriten. Bei Zusatz der Säure verbindet sich das Natrium der Nitrite mit der Schwefel- oder Salzsäure, während salpetrige Säure frei wird, und diese bildet mit dem Indol das rote Nitrosoindol. Die Cholera-rotreaktion spielte früher eine bedeutende Rolle in der Diagnostik. Seitdem wir aber choleraähnliche Vibrionen kennen gelernt haben, die ebenfalls diese Reaktion geben, kommt ihr nur insofern eine Bedeutung zu, als der negative Ausfall beweist, daß eine verdächtige Kultur keine Cholera-kultur ist. Es muß allerdings daneben immer gezeigt werden, daß in einer mit den gleichen Präparaten hergestellten Nährflüssigkeit eine einwandfreie Test-Cholera-kultur die Reaktion gibt.

Gegen hohe Temperaturen sind die *Cholera*vibrionen wenig widerstandsfähig. Einstündige Erwärmung auf 56° tötet sie sicher ab, ebenso 5 Minuten dauernde Erwärmung auf 80°. Siedehitze zerstört sie augenblicklich. Niedere Temperaturen dagegen werden besser vertragen; in Eis halten sich die Cholera-bakterien tagelang lebend und infektiösfähig. Durch Sonnenlicht und Austrocknung werden sie sehr schnell, etwa im Verlauf einer Stunde, vernichtet. Ultraviolettes Licht zerstört, wie die meisten Bakterien, die *Cholera*vibrionen in wenigen Sekunden. Diese Tatsache hat wegen der Verfahren zur Gewinnung keimfreien Trinkwassers mittelst ultravioletter Strahlen praktische Bedeutung. Gegen Röntgenstrahlen sind die *Cholera*vibrionen sehr empfindlich; nach den Untersuchungen von *Rieder* werden sie schon nach 20—30 Minuten langer Bestrahlung im Wachstum gehemmt und abgetötet. Auch gegenüber Chemikalien ist ihre Resistenz nur sehr gering. Von den gebräuchlichsten Desinfektionsmitteln tötet z. B. Sublimat selbst in Verdünnungen von 1:3000000 in 5 bis 10 Minuten Cholera-keime ab, 1proz. Phenol in 5 Minuten. Salzsäure und Schwefelsäure vernichten sie bei 10000-facher Verdünnung in wenigen Sekunden. Gegen Chlor sind die Cholera-erreger recht empfindlich; es genügt 1 Teil Chlor auf 1 Million Teile Wasser, um sie in 15 Minuten abzutöten, vorausgesetzt, daß nicht zu viel organische Substanz in den Wässern enthalten ist. Bei Gegenwart von organischen Substanzen, in Fäulnisgemischen und den Dejekten Cholera-kranker hat sich der Kalk in Form der Kalkmilch als ein kräftiges Cholera-desinfektionsmittel bewährt.

In destilliertem Wasser hält sich der *Cholera*vibrio höchstens 24 Stunden lang lebensfähig, in Leitungswasser mehrere Tage, in dem an Nährstoffen reichen Wasser der Flüsse und Seen dagegen bis zu mehreren Wochen, unter besonders günstigen Umständen vielleicht sogar monatelang. Durch Fäulnis und Zersetzung werden die Cholera-bakterien rasch ihrer Vernichtung entgegengeführt. Sie werden von Fäulnisbakterien sehr schnell überwuchert und sterben in faulenden Fäzes und in Kanaljauche meist schon nach 24 Stunden ab. Allerdings können sich, wenn Reaktion, Temperatur und Sauerstoffzufuhr besonders günstig sind, Cholera-bakterien bis zu mehreren Wochen an der Oberfläche von

Resistenz.

Dejekten, in der Wäsche von Cholerakranken und auf infiziertem Boden lebensfähig erhalten, aber im allgemeinen gehen sie außerhalb des menschlichen Körpers innerhalb weniger Tage zugrunde.

Auf Nahrungs- und Genußmitteln schwankt die Resistenz der Choleravibrionen je nach der Reaktion, der Temperatur und der Feuchtigkeit. Im allgemeinen wird eine Übertragung durch solche Vehikel nur selten in Betracht kommen.

Toxin-
bildung.

Lösliche Toxine sezerniert der Choleravibrio nicht. Vielmehr sind die Giftstoffe eng mit der Bakterienzelle verbunden und in dieser selbst enthalten („Endotoxine“). Erst beim Zerfall des Zellleibes wird das Gift frei. Die Richtigkeit dieser Behauptung, die zuerst von *Cantani* sen. aufgestellt und dann von *R. Pfeiffer* und *Gamaleia* eingehend experimentell begründet wurde, wird dadurch bewiesen, daß die Filtrate junger Cholerabouillonkulturen, die keine Bakterienleiber enthalten, auch in großen Dosen im Tierexperiment ungiftig sind. Wenn die Filtrate älterer Kulturen, die wochen- oder sogar monatelang gewachsen sind, ausgesprochene Giftwirkungen entfalten, so liegt dies daran, daß in derartigen Kulturen bereits zahllose Bakterien zugrunde gegangen und ausgelaugt sind.

Die intrazellulären Giftstoffe sind relativ labil. Durch Behandlung mit stark wirkenden Chemikalien, durch Kochen oder länger dauernde Erwärmung auf 80–90° C tritt eine Umwandlung des primären Giftes in sekundäre Gifte ein. Diese sind zwar auch noch giftig, aber viel weniger als die primären Gifte. Durch verschiedene Maßnahmen lassen sich die Endotoxine aus den Bakterienzellen in Lösung bringen. So hat *M. Hahn* durch Auspressen mit der *Buchnerschen* Presse und Selbstverdauung der Kulturen gelöste Endotoxine als sogenanntes „Cholera-Plasmin“ erhalten. *Carrière*, *Tomarkin* und *Bürger* haben durch Schütteln mit Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser einen durch Gehalt an löslichen Endotoxinen giftigen Extrakt erhalten. Noch stärker wirksame Endotoxin-Lösungen wurden durch Zerreiben der nach *Mc Fadyen* mittelst flüssiger Luft bei niedriger Temperatur zertrümmerten und dann mit Kalilauge aufgelösten Vibrionen gewonnen. Die Endotoxine lassen sich also aus den Zellen in Freiheit setzen, sobald die Vibrionen infolge bestimmter Maßnahmen der Auflösung verfallen. Das Endotoxin ist mit dem Plasma der Zelle auf das engste verknüpft.

Die Anhänger der Theorie, daß die Choleravibrionen lösliche Giftstoffe sezernieren, stützen sich vor allem auf die schon erwähnten Versuche *Hueppes* und ferner namentlich auf diejenigen von *Ransom*, *Scholl*, *Kraus* und *Pribram*, *Brau* und *Denier*, *Metschnikoff*, *Roux*, *Taurelli-Salimbeni*. Diese Autoren versuchten durch eine besondere Versuchsanordnung zu zeigen, daß lösliche sezernierte Choleragiftstoffe existieren. *Hueppes* Versuche, die Züchtung der Cholerabakterien in Eiern betreffend, sind bereits besprochen worden; sie haben zu einem einwandfreien Nachweis der Choleragifte nicht geführt.

Die Versuchsanordnung von *Metschnikoff*, *Roux* und *Taurelli-Salimbeni* war folgende. In kleine sterilisierte Kollodiumsäckchen, die mit 5–10 ccm Peptonlösung oder Nährbouillon gefüllt waren, wurden Cholerabakterien eingesät und die Säckchen dann durch einen Faden geschlossen. Die Säckchen wurden darauf in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingeführt und dort längere Zeit belassen. Die Kollodiummembran ist wohl für Flüssigkeiten, nicht aber für Choleravibrionen durchgängig. Die Tiere, denen die Säckchen in die Bauchhöhle eingeführt sind, sterben unter Vergiftungserscheinungen. Die Choleravibrionen sind nur in dem Inhalt der Säckchen, in dem sie sich stark vermehren, zu finden, nicht dagegen in dem Peritonealexsudat oder den Organen oder dem Blut der Meerschweinchen. Die längere Zeit durch öftere Übertragung auf neue Kollodiumsäckchen und neue Tiere in solchen Säckchen gezüchteten Choleravibrionen sollen nun auch die Fähigkeit gewinnen, außerhalb des Tierkörpers in Kulturflüssigkeiten stark wirkende Gifte zu sezernieren.

Die Autoren wollen auch ein gegen diese Gifte wirkendes, antitoxisches Serum hergestellt haben (s. S. 313), über Heilerfolge mit einem derartigen Serum beim cholera-kranken Menschen ist allerdings nichts bekannt geworden. Das gleiche gilt für ein antitoxisches Choleraserum, welches *Behring* und *Ransom* hergestellt haben wollten. Diese Autoren hatten das primäre Cholera-toxin überhaupt nicht in den Händen, sondern sekundäre Gifte und Alkaloide, die in alten Cholera-kulturen entstehen.

Unseres Erachtens ist durch diese Versuche von *Roux*, *Metschnikoff*, *Taurelli-Salimbeni* der stringente Beweis, daß Cholera-bakterien ein stark lösliches Gift sezernieren, nicht erbracht. Denn wenn bereits in frischen 2—3tägigen Cholera-Bouillon- oder -Peptonkulturen zahlreiche Individuen zugrunde gehen können, wodurch lösliche intrazelluläre Gifte freiwerden, so ist das noch viel mehr in den Kollodiumsäckchen der Fall. Ähnlich stark wirksame Gifte, wie wir sie z. B. bei Tetanus und Diphtherie kennen, sind auch von den genannten Autoren in flüssigen jungen Kulturen nicht erzielt worden. Auch waren die Gifte hitzebeständig, was echte sezernierte Toxine, wie wir sie kennen, nicht sind. *Ransom* wollte die löslichen Giftstoffe dadurch nachweisen, daß er die Kulturen auf 100° C erhitzte, dann filtrierte und nun aus dem Filtrat giftige Niederschläge durch Alkoholfällung gewann. Bei dieser Versuchsanordnung ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß *Ransom* doch wesentlich die durch die Erhitzung frei gewordenen Endotoxine in Händen hatte. Einwandfreie Bestätigungen dieser Befunde von kompetenter Seite liegen bisher nicht vor.

Die Lehre von den Cholera-toxinen schien mehrere Jahre im Sinne der *Pfeifferschen* Auffassungen erledigt zu sein, als *R. Kraus* die Frage von neuem experimentell in Angriff nahm und in anderer Richtung zu entscheiden suchte. *R. Kraus* und seine Mitarbeiter haben zuerst bei verschiedenen Vibrionen, dann aber auch bei echten Cholera-stämmen, namentlich bei den El Tor-Stämmen (s. S. 299), in Filtraten junger Bouillonkulturen lösliche Giftstoffe gefunden. Wichtig ist, daß *Kraus* keineswegs bei allen Cholera-stämmen diese Gifte nachweisen konnte. Im Gegensatz hierzu sind die Endotoxine bei jedem Cholera-stamm vorhanden. Die Gifte wirkten bei Hühnern, Tauben, Meerschweinchen, Mäusen in gleicher Weise. Während das hier erwähnte Cholera-gift thermolabil ist, d. h. schon durch Erwärmung auf 70° C stark abgeschwächt wird, ist das von *Kraus* und *Russ*, *Brau* und *Denier* bei der „Cholera Saigon“ gefundene Gift thermostabil, aber leicht zersetzlich. Mit keinem der genannten Gifte gelang es, echte Antitoxine im Sinne des *Ehrlichschen* Gesetzes der Multipla zu erzeugen. Der Umstand, daß die löslichen Toxine verschiedene Eigenschaften aufweisen, zeigt zunächst, daß es sich nicht um ein einheitliches Gift handelt. Ferner ist auffällig, daß größere Mengen löslicher Gifte nur bei solchen Cholera-kulturen nachgewiesen wurden, die auch sonst Abweichungen von der Norm zeigten, z. B. stärkere Hämolyseinbildung. Es ist deshalb die Annahme sehr wahrscheinlich, daß die leichter erfolgende Abgabe von giftigen Bestandteilen des Bakterienleibes an die umgebende Flüssigkeit, wodurch eine erhöhte Giftigkeit von Filtraten der Bouillonkulturen herbeigeführt wird, oder die rascher erfolgende Plasmolyse der Vibrionen als eine gelegentlich durch Mutation bei einzelnen Stämmen auftretende Erscheinung zu deuten ist. Von einem allgemein geltenden Gesetz der Sekretion von Giften kann bei den Cholera-vibrionen nicht die Rede sein, denn die Angaben von *R. Kraus* sind verschiedentlich an anderen Cholera-stämmen mit negativem Resultat nachgeprüft worden.

Wenn sonach anzunehmen ist, daß die Cholera-vergiftung des Menschen in erster Linie durch die Endotoxine bedingt wird, so ist noch die Frage zu erörtern, wie die letzteren im cholera-kranken Menschen zur Wirkung kommen. *Kruse* nimmt an, die lebenden Cholera-vibrionen beeinflussen die Darmwand so, daß sie das in großen Mengen

aus abgestorbenen Vibrionen des Darminhaltes freiwerdende Gift zur Resorption gelangen ließe. Die unveränderte, nicht geschädigte Darmwand läßt, wie auch Versuche von *Bürger* zeigen, selbst größte Mengen von Endotoxinen nicht passieren. *Pfeiffer* hat ferner mit Recht darauf hingewiesen, daß die Cholera ein Infektionsprozeß des Darmepithels ist, in dessen Verlaufe innerhalb des Epithels, aber auch in der Schleimhaut stets größere Mengen von Vibrionen zugrunde gehen und so Gifte, die resorbiert werden, liefern.

*Tier-
pathogenität.*

Daß Tiere unter natürlichen Verhältnissen spontan an Cholera erkranken können, ist bisher nicht erwiesen. Es gelingt ohne besondere Maßnahmen selbst mit den größten Gaben hochvirulenten Materials nicht, durch Verfütterung bei Tieren eine Darmcholera hervorzurufen. Nur bei jungen Kaninchen und Meerschweinchen kann man ein der menschlichen Cholera ähnliches Krankheitsbild erzeugen, wenn man den Tieren das infektiöse Material entweder direkt in den Dünndarm injiziert oder aber nach dem Vorgang von *R. Koch* nach Abstumpfung der Salzsäure des Magens durch Sodalösung und nach Ruhigstellung der Darmperistaltik durch intraperitoneale Injektion von Opiumtinktur mit der Schlundsonde einführt. Die Tiere gehen dann nach etwa 24 bis 36 Stunden unter Kollapserscheinungen zugrunde und zeigen bei der Sektion folgendes Bild: der Dünndarm ist stark gerötet und enthält reichliche, mit Epithelfetzen untermischte farblose Flüssigkeit. Auch der sonst feste Kotballen enthaltende Dickdarm ist mit dünnflüssigen Massen gefüllt. Das mikroskopische Präparat zeigt Kommabazillen fast in Reinkultur. Fertigt man Schnitte durch die Darmwand an, so sieht man, daß das Epithel abgestoßen ist und daß die Vibrionen tief in die *Lieberkühnschen* Drüsen und bis in die Submukosa vorgedrungen sind.

Analoge Zustände lassen sich erzielen, wenn man jungen Kaninchen lebende Choleravibrionen in die Ohrvene injiziert. Auch hier gehen die Tiere unter einem Krankheitsbilde zugrunde, das dem Stadium algidum der menschlichen Cholera sehr ähnlich ist, und bieten den oben beschriebenen Darmbefund. Ferner gelingt es, wenn auch nicht regelmäßig, allein durch Verfütterung bei ganz jungen Kaninchen Darmcholera zu erzeugen, wenn man ihnen entweder mit Cholerakultur infiziertes, vorher alkalisch gemachtes Wasser zu trinken gibt oder aber, wenn man etwas Kultur an den Brustwarzen des Muttertieres verreibt und die Jungen dann saugen läßt. Abgesehen von diesen Experimenten, die einigen Autoren auch bei der Zieselmaus, bei jungen Katzen und jungen Hunden geglückt sein sollen, sind alle Versuche, Darmcholera bei Tieren zu erzeugen, vergeblich gewesen.

Werden Choleravibrionen Meerschweinchen in das Unterhautzellgewebe oder in die Blutbahn eingespritzt, so gehen sie dort schnell zugrunde. Bei intraperitonealer Injektion dagegen vermehren sie sich, sobald nur die genügende Virulenz vorhanden ist, und führen nach einem jähen Temperatursturz, der sich einige Stunden nach der Infektion einstellt, zum Tode der Tiere. Wenn die Dosis letalis bedeutend überschritten ist, kann man bei der Sektion die Choleravibrionen außer im Peritonealexsudat auch im Blut finden, seltener und dann in sehr geringen Mengen auch im Darminhalt. Die inneren Organe der verendeten Tiere bieten keinerlei charakteristische Befunde.

Für Tauben ist der *Cholera-vibrio* nicht pathogen. Es ist dies deshalb wichtig, weil eine bestimmte Gruppe choleraähnlicher Vibrionen, deren bekanntester Repräsentant der *Vibrio Metschnikoff* ist, Tauben bei Impfung in den Brustmuskel unter dem Bilde der Vibrionenseptikämie tötet. Die Taubenpathogenität einer verdächtigen Kultur beweist daher mit Sicherheit, daß es sich nicht um eine Cholera-kultur handelt.

Nach *Pfeiffers* Untersuchungen läßt sich die Virulenz einer Cholera-kultur leicht bestimmen, wenn man einer Serie von Meerschweinchen gleichen Gewichtes (etwa 200 g) verschiedene Kulturmengen ($\frac{1}{20}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{6}$, $\frac{1}{3}$ Öse) intraperitoneal einverleibt. Sobald die Dosis letalis erreicht ist, geht das entsprechende Tier unter den beschriebenen Erscheinungen zugrunde, während geringere Dosen vertragen werden. Kulturen, die direkt aus Cholera-dejekten oder aus der Cholera-leiche gezüchtet sind, weisen durchschnittlich Virulenzgrade von $\frac{1}{10}$ Öse (= 0.2 mg Agarkulturmasse) auf, doch gibt es unter frisch gewonnenen Kulturen auch schwachvirulente Cholera-stämme, die erst bei Einverleibung von $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ Öse Meerschweinchen töten. Bei langdauernder Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden verringert sich die Virulenz von Cholera-kulturen leicht. Man kann sie dann durch eingeschobene Tierpassagen meist wieder steigern. Bei fortwährenden Tierpassagen erleiden die Kulturen meist morphologische Umwandlungen (langgestreckte Formen), sie werden — ohne daß die Virulenz für Meerschweinchen deshalb zu sinken braucht — atypisch. Zur Erhaltung der Virulenz empfiehlt es sich, frische 24stündige Kulturen, die auf gut zusagendem Agar gewachsen sind, in zugeschmolzenen Röhren auf Eis aufzubewahren. Zur Steigerung der Virulenz ist die Züchtung der Vibrionen während mehrerer Wochen in Cholera-immunserum (im Verhältnis 1:50 mit stark alkalischer Bouillon verdünnt) empfohlen worden. Die Tierpassagen leisten aber mindestens das gleiche.

Virulenz.

Die Pathogenität und die ätiologische Bedeutung des *Cholera-vibrio* für den Menschen ist durch teils freiwillige, teils unfreiwillige Infektionen erwiesen worden, die mit Reinkulturen zu Zeiten, in denen sonst an den betreffenden Orten keine Cholera herrschte, verschiedentlich erfolgt sind. Schwere und sogar tödlich verlaufene Laboratoriumsinfektionen sind bei Ärzten, die mit Cholera-reinkulturen arbeiteten, mehrfach vorgekommen. Weit bekannt geworden sind die Selbstversuche von *v. Pettenkofer* und *Emmerich*, durch dieargetan werden sollte, daß die Kommabazillen für sich allein das Symptomenbild der Cholera nicht erzeugen könnten. Die beiden Forscher tranken nach Alkalisierung ihres Magensaftes Wasser, dem geringe Mengen frischer Cholera-kultur beigemischt waren. Der greise *Pettenkofer* erkrankte zwar nur mit heftigen Durchfällen, *Emmerich* dagegen machte einen sehr schweren typischen Choleraanfall durch, der ihm fast das Leben gekostet hätte. Auch eine von *Metschnikoff* vorgenommene experimentelle Infektion bei einem jungen Arzte führte zu einem schweren und typischen Choleraanfall, der den mutigen Forscher dem Tode nahe brachte. Die Inkubationsdauer schwankte bei diesen Versuchen zwischen 12 und 48 Stunden. Für die Aufklärung der Ätiologie, Pathologie und Epidemiologie der Cholera haben diese Menschenversuche, wie *R. Koch*

Experimentelle Cholera-infektionen beim Menschen.

betont hat, wenig Zweck gehabt. Dafür bietet das Experiment, das die Natur ohne menschliches Zutun während der Choleraepidemien im großen anstellt, weit mehr. Es liegt in der Natur der Sache, daß kleine Versuchsreihen, wie das ja für die experimentelle Bakteriologie überhaupt gilt, wenig beweisen, besonders, wenn sie zum Teil negative Ergebnisse zeitigen. Denn nicht alle Menschen sind für Cholerainfektion gleich empfindlich, viele sogar unempfindlich oder nur wenig disponiert.

Krankheits-
bild.

Fragen wir uns nun nach dem **Zustandekommen der Infektion**, so muß zunächst festgestellt werden, daß nur vom Munde aus der Choleraerreger in den Magendarmkanal, speziell den Dünndarm gelangen kann, daß von anderen Stellen und Geweben des Körpers aus eine Aufnahme des Virus nicht erfolgt. Wenn Choleravibrionen mit Speisen oder Getränken aufgenommen werden, werden sie zum größten Teil wohl von der Magensäure zerstört, denn sie sind, wie wir früher sahen, gegen Säuren sehr empfindlich. Häufig entgehen einzelne von ihnen jedoch der Säurewirkung, indem sie entweder im Innern von Nahrungsbestandteilen den Magen passieren oder mit kalten Getränken, die den leeren Magen, wie experimentell bewiesen wurde, sehr schnell durchwandern. Im Dünndarm finden die Choleraerreger sehr günstige Entwicklungsbedingungen vor, da der Dünndarmschleim alkalisch reagiert und die Peptone des Dünndarminhaltes ihnen ausgezeichnete Nährmittel bieten. Es kommt also im Dünndarminhalt zu einer enormen Vermehrung der Vibrionen, und es können sich infolgedessen auch Durchfälle („prämonitorische Diarrhöen“ *Griesingers*) einstellen.

Das eigentliche Krankheitsbild der Cholera entsteht jedoch erst, wenn die Vibrionen aus dem Darminhalt in das Epithel des Dünndarms vordringen. Die Epithelinfection kommt nicht stets zustande. Manche Menschen erkranken — vielleicht infolge besonderer Resistenz des Epithels — überhaupt nicht an Cholera, obwohl sie die Vibrionen in ihrem Darminhalt beherbergen. Andererseits kann die Resistenz des Epithels durch Diätfehler, Exzesse oder andere allgemein schädliche Momente herabgesetzt werden. Sobald die Epitheldecke nicht mehr intakt ist, dringen die Vibrionen vor, vermehren sich in ihr und zerstören sie durch ihre Gifte. Das Epithel wird dann bald in Fetzen nekrotisch abgestoßen. Jetzt werden die Giftstoffe, die Endotoxine der in der Schleimhaut selbst wuchern und auch im Darminhalt fast in Reinkultur vorhandenen Choleravibrionen, deren unzählige im Kampfe mit den Abwehrkräften des Organismus ständig zugrunde gehen, vom Lymphstrom resorbiert. Das schwere Krankheitsbild der asiatischen Cholera, das häufig ganz plötzlich einsetzt, ist also, wie *R. Koch* zuerst erkannte, ein Vergiftungsbild und wird bedingt durch die aus den zerfallenden Bakterienleibern frei werdenden und den Blutstrom überschwemmenden Cholera-Endotoxine. Wir haben dann das „*Stadium algidum*“ der Cholera vor uns, in dem sich als weitere Zeichen der schweren Vergiftung schnell zunehmende Herzschwäche mit Zyanose, Koma, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Kaltwerden der Extremitäten usw. einstellen und der Körper infolge seines enormen Wasserverlustes, der durch die häufigen wässerigen Entleerungen bedingt ist, schnell verfällt.

Das Gesicht des Kranken erhält durch die hochgradige Zyanose und das Zurücksinken der Augen in die Orbitalhöhlen ein charakteristisches Aussehen (Taf. 14, Fig. 1). Die hochgradige Verarmung des Körpers an Wasser tritt namentlich an der äußeren Haut deutlich in Erscheinung. Diese wird faltig und ähnelt in ihrem Aussehen der Haut der sogenannten „Wäscherhand“, welche Leute aufweisen, die andauernd ihre Hände in Seifenlösungen halten müssen. Bei der Haut der Cholerakranken kommt zu dieser Faltung die starke Zyanose (Taf. 14, Fig. 2).

Es lassen sich drei Formen der Choleraerkrankung unterscheiden. Die leichtesten Formen können klinisch durch nichts von leichten diarrhoischen Darmerkrankungen anderer Ätiologie getrennt werden. Es bestehen breiige oder dünnflüssige, gefärbte Stuhlentleerungen, ohne daß es, von kolikartigen Leibscherzen

abgesehen, zu irgend welchen Störungen zu kommen braucht. Diese leichtesten Choleraerkrankungen gehen häufig rasch vorüber, sind aber mitunter nur das Anfangsstadium der mittelschweren oder tödlichen Fälle. Als mittelschwer kann man diejenigen Formen bezeichnen, wo die häufig entleerten Dejektionen wässrig und farblos werden und mit Schleimflocken und Epithelfetzen gemischt sind. Wadenkrämpfe, Erbrechen, Aphonie, Schwächezustände fehlen bei den mittelschweren Fällen selten. Als schwere Erkrankungen sind endlich diejenigen zu bezeichnen, wo sich zu den genannten Erscheinungen große Herzschwäche, Zyanose, Kaltwerden der Extremitäten, verfallenes Aussehen gesellt. Diese Symptome sind meist die Vorboten des Todes. Mitunter setzt die Vergiftung so plötzlich ein und verläuft so akut tödlich, daß es zu Erscheinungen von seiten des Darmes gar nicht kommt (Cholera sicca). Während bei der Mehrzahl der der Krankheit nicht erliegenden Patienten nach dem Überstehen des eigentlichen Anfalles rasche und völlige Genesung erfolgt, schließt sich manchmal an die Choleraattacke ein mit Fieber, Delirium, Somnolenz einhergehender Krankheitszustand an. Man kann bei der Beobachtung eines solchen Kranken zweifelhaft sein, ob es sich nicht um einen Typhus handelt, so große Ähnlichkeit bieten die klinischen Symptome. Man spricht dann deshalb von einem „Cholera typhoid“. Bedingt wird dieses Krankheitsbild durch eine Sekundärinfektion der Darmschleimhaut mit Darmbakterien.

Nicht jeder Mensch ist, wie schon erwähnt, in gleichem Maße für die Krankheit disponiert. Personen, die entweder durch andere Krankheiten geschwächt oder sonst weniger widerstandsfähig sind, erkranken bekanntlich besonders leicht an Cholera. Der Hauptgrund für die verschiedene Empfänglichkeit dürfte wohl in einer größeren oder geringeren Resistenz des Darmepithels zu suchen sein oder in dem Fehlen oder Vorhandensein von Gelegenheitsursachen, die auf die Funktion des Epithels störend einwirken. Wir sind indessen über die Ursachen der natürlichen Resistenz und Disposition für Cholera, namentlich über die in den inneren Abwehrvorrichtungen des Organismus gelegenen, noch ebenso wenig orientiert, wie über die Gründe für die natürliche Immunität bei verschiedenen anderen Infektionen.

Disposition.

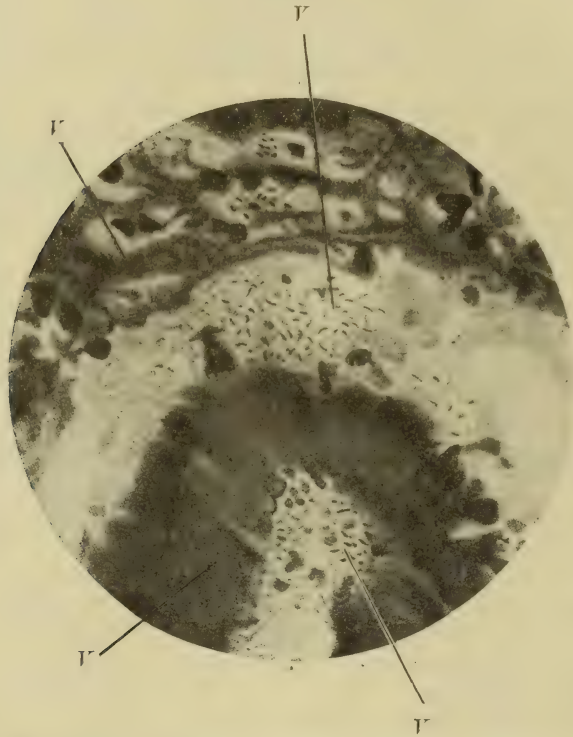
Die **Darmveränderungen**, die man bei der Obduktion Cholera-kranker findet, hängen im wesentlichen von der Dauer des Krankheitsverlaufes ab: sie sind um so intensiver ausgeprägt, je länger der krankhafte Prozeß bestand. Bei Fällen, die sehr bald tödlich enden, findet man den Dünndarm schwappend gefüllt mit einer meist farblosen, Schleimflocken und Epithelfetzen enthaltenden Flüssigkeit (Taf. 15, Fig. 1), die ebenso wie die charakteristischen Dejekte Cholera-kranker mit Reiswasser vergleichbar ist. Mitunter ist der Darminhalt mehr eingedickt, einer Mehlsuppe ähnlich, oder aber durch Blutbeimengungen rötlich gefärbt. Die Serosa des Darmes zeigt eine pfirsichrote Farbe, ihre Gefäße sind stark injiziert (Taf. 16, Fig. 1); auch die leicht geschwollene und trübe Schleimhaut erscheint in gleicher Weise verändert. Das der Oberfläche der Darmschlingen anhaftende Peritonealsekret ist stark fadenziehend. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigt sich, daß der Darminhalt Kommabazillen fast in Reinkultur enthält.

Obduktionsbefund.

Wo die Erkrankung längere Zeit bestanden hatte, sind die Veränderungen der Darmschleimhaut ausgeprägter. Die Epithellagen sind abgestoßen, die stellenweise frei zutage liegende Submukosa erscheint entzündet, an den Peyerischen Plaques und den Solitärfollikeln sind vielfach stärkere Gefäßinjektionen und Blutungen sichtbar (Taf. 15, Fig. 2). Schnitte durch die Schleimhaut lassen erkennen, daß die Choleraerreger sich längs der Drüsenschläuche bis weit in die Mukosa oder sogar bis

in die Submukosa vorgeschoben haben (Taf. 12, Fig. 2). Das Epithel ist auf weite Strecken von der Basalmembran abgelöst und nekrotisiert. Neben den Vibrionen findet man bei diesen Fällen auch andere Bakterien, Colibakterien, Kokken u. a., die sekundär eingedrungen sind und sich an dem weiteren Zerstörungswerk beteiligen. Bei denjenigen Fällen, die zu Lebzeiten des Kranken das Bild des sogenannten „Choleratypoids“ zeigen, sind die Darmveränderungen mehr diphtherisch-nekrotischer Art (Taf. 16, Fig. 2). Sie sind an der Ileocöcalklappe am intensivsten ausgeprägt. Der Darm erscheint häufig schwärzlich verfärbt und ist von Blutungen durchsetzt. Vibrio-

Fig. 63.



Schnitt durch die Wand der Gallenblase mit Choleravibrionen (V).

nen lassen sich in diesen Fällen in Schnitten meist nicht mehr nachweisen, in dem Darminhalt jedoch sind sie durch das Anreicherungsverfahren noch aufzufinden.

An den übrigen Körperorganen sind charakteristische Veränderungen bei der unkomplizierten Cholera nicht zu finden. Nur bei schwereren und länger dauernden Fällen findet man durch Giftwirkung entstandene parenchymatöse Veränderungen in Nieren und Leber. Die Schleimhaut der Gallenblase ist häufig hyperämisch oder entzündlich verändert infolge der Ansiedlung der Vibrionen (Fig 63). An der Niere kann es zu fettiger Degeneration der Rindenschicht kommen, während die Markkegel hyperämisch sind (Taf. 14, Fig. 3).

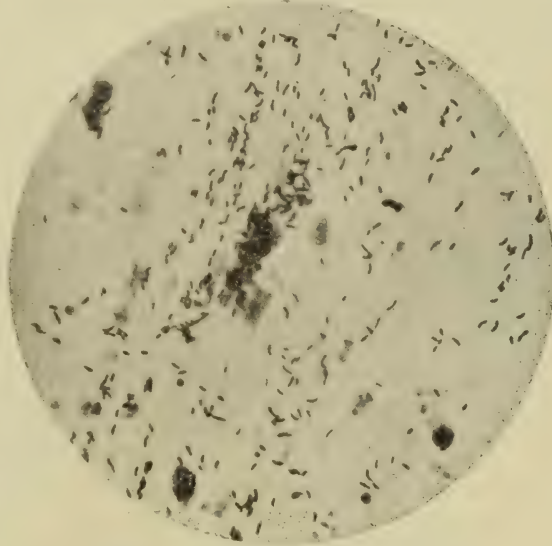
Die **Diagnose** der asiatischen Cholera kann mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung gestellt werden.*) Als Untersuchungsmaterial kommen die Dejekte der Cholerakranken oder -verdächtigen und der Darminhalt der Choleraleichen in Betracht. Zunächst werden aus diesem Material, womöglich aus einer Schleimflocke, Deckglasausstrichpräparate angefertigt und mit verdünnter Karbolfuchsinlösung (1:10) gefärbt. Wenn typische Vibrionen fast in Reinkultur vorhanden sind (Taf. 12, Fig. 1 u. 3 u. Fig. 64), wird man unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes oft schon aus dem Befunde des gefärbten Präparates mit größter Wahrscheinlichkeit schließen können, daß es sich um Cholera handelt.

Diagnose.

Bei der Wichtigkeit, welche ein gut hergestelltes und gefärbtes Deckglaspräparat im mikroskopischen Bilde für die Diagnose besitzt, ist es notwendig, sich genau das mikroskopische Bild normaler Fäzes einzuprägen. Dieses Bild ist allerdings großen Schwankungen unterworfen, die von größtenteils noch unerforschten Bedingungen abhängen. Zum Teil sind dies physiologische, mit der Zusammensetzung und Zubereitung der Nahrung in Verbindung stehende Faktoren (rohes oder gekochtes Gemüse, Fleisch, Milchnahrung usw.), zum Teil pathologische Ursachen, Magen- und Darmerkrankungen.

Aber bei allen normalen wie pathologischen Prozessen kommen Kommabazillen in der typischen Form und in Menge nie vor, es handle sich denn um Cholera. Allerdings muß man sich, um Irrtümer zu vermeiden, hüten, die feinen Spirillen, die sich in normalen und diarrhoischen Fäzes, namentlich im Darm-schleim oft in großen Mengen finden, mit den Choleravibrionen zu verwechseln. Diese Spirillen sind meist länger, feiner und weniger gekrümmt, als die Kommabazillen und haben zugespitzte Enden; sie färben sich auch schlechter und sind nicht zu züchten (siehe Tafel 12, Fig. 3). Jedenfalls wachsen sie auf dem für die Cholera-bazillen geeigneten stark alkalischen Agar und auch auf anderen Bakteriennährböden nicht. Es ist mehrfach auf die Gefahren, welche der bakteriologischen, d. h. aus dem Deckglaspräparat gestellten Diagnose erwachsen können, hingewiesen worden, z. B. von *Escherich*, *Fürbringer*, *Gruber*, *Kowalski* und *M. Kirchner*. Diese Autoren machen darauf aufmerksam, daß namentlich in diarrhoischen, stark schleimhaltigen Dejektionen, wie sie bei der Cholera nostras vorkommen, sich diese Spirillen sozusagen in Reinkultur in den Schleimflocken finden können.

Fig. 64.



Ausstrich aus Dünndarminhalt bei Cholera.

*) Für die Ausführung der bakteriologischen Choleradiagnose ist die durch Min.-Erl. vom 6. November 1902 bekanntgegebene, von *Koch*, *Kirchner* und *Kolle* bearbeitete „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle“ maßgebend. Sie bildet Anlage 7 der „Anweisung des Bundesrates zur Bekämpfung der Cholera“ vom 28. Januar 1904, die auch Anweisungen zur Entnahme und Versendung choleraverdächtiger Untersuchungsobjekte enthält und durch Deckblätter 1909, 1911 und 1916 ergänzt wurde (Berlin, Verlag Richard Schötz).

Eine sichere Diagnose kann erst auf Grund der kulturellen Untersuchung in Verbindung mit der Agglutinationsreaktion abgegeben werden. Den Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen bildet das in jedem Falle heranzuziehende Peptonverfahren, das von *R. Koch* und *Dunbar* gelegentlich der Hamburger Epidemie im Jahre 1892 zuerst mit Erfolg in großem Umfange benutzt wurde. Es wird je 1 *ccm* der zu untersuchenden Fäzes in ein oder mehrere Peptonwasser-*Erlenmeyer*-Kölbchen mit 50 *ccm* verbracht und diese in den 36°-Brutschrank gestellt. Schon nach 6 Stunden haben sich die in dem Ausgangsmaterial vorhandenen Vibrionen an der Oberfläche derart vermehrt, daß sie durch das gefärbte Deckglaspräparat fast in Reinkultur nachweisbar sind. Von der oberflächlichsten Flüssigkeitsschicht desjenigen Kölbchens, das dem mikroskopischen Präparat nach die meisten Vibrionen enthält, werden nun unter möglichster Vermeidung jedes Schüttelns kleinste Mengen in der unten zu beschreibenden Weise zu Gelatine- und Agarplatten verarbeitet. Wenn man über eine größere Menge Untersuchungsmaterial verfügt und in ihm nur wenige Vibrionen erwartet, empfiehlt es sich, den ganzen nach Ausführung der anderen Untersuchungsverfahren verbleibenden Rest des Materiales — bei Leichenmaterial eine ganz eröffnete Darmschlinge — in einen Kolben mit 500 *ccm* Peptonwasser zu bringen: die Aussichten des Anreicherungsverfahrens sind in diesem Falle günstiger als bei der Verwendung der kleinen Kölbchen. Ist die nach 6 Stunden vorgenommene Untersuchung der Peptonwasservorkultur negativ ausgefallen, so müssen nach weiteren 6, eventuell auch noch nach 24 Stunden neue Plattenserien von der Peptonvorkultur angelegt werden. — Ferner beschickt man mit einer Öse des verdächtigen Materials ein Gelatineröhrchen, aus dem man dann in üblicher Weise noch je zwei weitere Verdünnungen in neuen Gelatineröhrchen anlegt. Der gleichmäßig verteilte Inhalt der Röhrchen wird zu Platten ausgegossen und diese bei 22° C gehalten; man wird dann auf den Platten nach 18—24 Stunden die oben beschriebenen, stark lichtbrechenden Vibrionenkolonien in großer Menge finden, wenn es sich um Cholera handelt.

Auf Grund der neueren Erfahrungen kann man sagen, daß die Gelatineplatten ihre frühere beherrschende Rolle in der Choleradiagnostik verloren haben. An ihre Stelle sind die Agarplatten und weiterhin die Blutalkaliagarplatten getreten, die eine Bebrütung bei 36° C und demgemäß ein rascheres Wachstum der Vibrionen, als es in Gelatine möglich ist, gestatten. Der gewöhnliche Agar muß stark alkalisch sein, wird in Petrischalen zu Platten ausgegossen und an seiner Oberfläche dann nach dem Erstarren dadurch getrocknet, daß die Platten offen für etwa 5 Minuten in einen 60°-Schrank gestellt wurden.

Der von *Dieudonné* angegebene Blutalkaliagar ist für Cholerauntersuchungen noch geeigneter als gewöhnlicher, stark alkalisierter Agar. Er bedeutet einen großen Fortschritt für die Praxis der Choleradiagnostik. Während der *Cholera vibrio* auf ihm üppig wächst und innerhalb 12—18 Stunden charakteristische Kolonien bildet, die im durchfallenden Licht grau, im auffallenden Licht glashell erscheinen, wird die übrige Darmflora, namentlich das *Bacterium coli*, in der Entwicklung so gehemmt, daß auch spärliche Cholera-

vibrionen aus dem Darmbakteriengemisch viel leichter gezüchtet werden können als auf allen bisher bekannten festen Nährböden ohne Anreicherung.

Der *Dieudonné*sche Nährboden wird derart hergestellt, daß man defibriertes Rinderblut und Normalkalilauge zu gleichen Teilen mischt und von dieser Mischung, die man $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden im Dampftopf kochen läßt, 30 Teile in kochend-heißem Zustande zu 70 Teilen lackmusneutralen, 3proz., ebenfalls heißen Agars zufügt. Nach guter Durchmischung gießt man den Nährboden sogleich zu Platten aus, trocknet diese durch offenes Aufstellen im 60°-Schrank $\frac{1}{2}$ Stunde lang und benutzt sie erst nach 24 Stunden. In dieser Zeit hat das sich aus der Blutlösung entwickelnde Ammoniak, das dem Wachstum der Vibrionen schädlich ist, sich genügend verflüchtigt. Zu bemerken ist, daß das morphologische Aussehen der auf dem *Dieudonné*schen Nährboden gewachsenen Vibrionen häufig, namentlich bei älteren Stämmen, von dem regulären Verhalten abweicht. Es zeigen sich hier zahlreiche Degenerationsformen, während die charakteristische Kommaform vermißt wird. Bei frisch aus dem Kranken gezüchteten Stämmen ist nach *Bürgers* Erfahrungen das Auftreten von Degenerationsformen nicht so häufig.

4—6 Ösen oder einige Tropfen des nötigenfalls mit steriler Kochsalz- oder Peptonlösung verdünnten Materials werden auf der Oberfläche einer *Dieudonné*-Platte entweder mit einem rechtwinkelig abgebogenen Platin- oder Glasstab oder mit einem Platinpinsel durch längeres Verreiben gleichmäßig verteilt. Ohne daß das Verteilungsinstrument in zwischen ausgeglüht wird, wird mit dem an ihm haftenden Material die Oberfläche einer zweiten *Dieudonné*-Platte und ebenso nachher noch die Oberfläche zweier gewöhnlicher Agarplatten beschickt. Man erhält auf diese Weise nach 18stündiger Bebrütung bei 36° C auf einer dieser Platten sicherlich isolierte Kolonien, die mittelst der Agglutinationsreaktion zu identifizieren sind.

Von verschiedenen Forschern sind Modifikationen des *Dieudonné*schen Nährbodens empfohlen worden. Man suchte das Rinderblut durch das Blut anderer Tiere zu ersetzen. Dann wurden mehr aus theoretischen, als aus praktischen Gründen auch Nährböden angefertigt, in denen an Stelle des frischen Blutes getrocknetes, gewaschenes Blut oder Hämoglobin Merck verwendet wurde (*Esch*).

Pilon nimmt an, daß sich in dem Blutalkaliagar (nach *Dieudonné*) nach der Herstellung noch ein Überschuß freier Kalilauge findet. Die Lauge zieht an der Oberfläche Kohlensäure aus der Luft an und wird in Karbonat umgesetzt. Dieser Vorgang dauert ungefähr 24 Stunden, ehe er das Wachstum von Cholera-vibrionen gestattet. Daher verwendete *Pilon* statt der Normalkalilauge eine 12proz. Lösung von kristallisiertem Natriumkarbonat, die zu gleichen Teilen mit defibriertem Schweineblut gemischt wurde. Zu 3 Teilen des Gemisches setzt man 7 Teile neutralen 4proz. Agars hinzu. Dieser Nährboden ist sofort gebrauchsfertig; er hindert gleichfalls das Wachstum von choleraähnlichen Vibrionen und anderen Keimen, wie *Coli*-, Typhus- und Paratyphusbazillen.

Ein neues Verfahren zur raschen Isolierung der Cholera-vibrionen und Beschleunigung der Diagnose der Cholera ist von *Bandi* angegeben. *Bandi* ist bei seinen Versuchen so vorgegangen, daß er den „flüssigen Nährmedien diejenige Menge spezifischen, agglutinierenden Serums zusetzte, bei welcher die allgemeine und die spezifische antibakterielle Wirkung des Serums beseitigt und die Grenze der Gruppenagglutination überschritten war“. Das Choleraserum soll, in dieser geringen Menge dem Nährboden zugesetzt, nach *Bandi* auf die Cholera-vibrionen, für die es eine spezifische Wirkung besitzt, nicht entwicklungshemmend wirken, sondern einen aktiven Reiz ausüben. Es soll ein gesteigertes Wachstum der Vibrionen, die von diesem Reize getroffen werden, stets auch mikroskopisch zu beobachten sein, sodaß sie die Oberhand vor den anderen Keimen, die sich noch in der Versuchsflüssigkeit befinden, gewinnen sollen. Sind in dem zu untersuchenden Material Cholera-vibrionen vorhanden, so beobachtet man nach 2—7 Stunden in der Kulturflüssigkeit zahlreiche kleine, agglutinierte Klümpchen von Cholera-vibrionen, die sich am untersten Teile der Röhren niedersetzen. Auf Grund der Nachprüfungen kann man sagen, daß das Verfahren von *Bandi* für die bakteriologische Cholera-diagnose mitverwendet werden kann.

Zur Sicherung der Diagnose Cholera ist es unbedingt erforderlich, die Gelatineplatten und die isolierten Vibrionenkolonien, die man entweder auf den direkt mit dem Untersuchungsmaterial beschickten oder aber auf den mit der Anreicherungsflüssigkeit geimpften Agar- oder Blutalkaliagarplatten erzielt hat, genauer und biologisch zu untersuchen. Über die Form der Bakterien wird uns ein mikroskopisches Präparat, über ihre Beweglichkeit die Untersuchung im hängenden Tropfen (als Verdünnungsflüssigkeit Peptonwasser oder stark alkalische Bouillon!) aufklären. Aber weder diese Prüfungen, noch die Besichtigung der Gelatineplatten oder der Agarplatten, noch die Anstellung der Cholera-rotreaktion in den Peptonwasserröhrchen kann uns mit Sicherheit darüber Aufschluß geben, ob wir wirklich Cholera-vibrionen vor uns haben, denn es gibt cholera-ähnliche Vibrionen, die sich bei allen diesen Untersuchungen genau ebenso verhalten wie der *Kochsche* Bazillus. Es muß also ein anderes, sicheres Differenzierungsmittel herangezogen werden, und dieses besitzen wir in der spezifischen Agglutinationsreaktion.

Den Ausgangspunkt der weiteren Untersuchungen bilden die isolierten Kolonien der Agar- oder Blutalkaliagarplatten, unter denen der Geübte die blassen, sich von den Colikolonien augenfällig abhebenden Vibrionenkolonien leicht herausfinden wird. Wenn man von einer isolierten Kolonie auf die Oberfläche schräg erstarrter Agar-röhrchen geringe Mengen Kulturmateriel überträgt und mit dem Kondenswasser ausbreitet, so erzielt man — sauberes Arbeiten vorausgesetzt — sichere Reinkulturen und hat am anderen Tage Material genug, um dieses mittelst der Agglutinine eines spezifischen Cholera-serums zu prüfen.

Die Auswahl der von den Platten abzusteichenden Einzelkolonien wird durch die „orientierende Agglutinationsprobe“ erleichtert. Die Methodik dieser Probe und der quantitativen Agglutinationsreaktion ist bereits früher ausführlich besprochen worden. Es muß hier nur auf die Deutung der Befunde etwas näher eingegangen werden, wobei gleich zu betonen ist, daß die Agglutinabilität der frisch gezüchteten Vibrionen durch das Wachstum auf dem *Dieudonné'schen* Nährboden in keiner Weise geschädigt wird.

Wenn eine verdächtige Kultur im quantitativen Versuch von einem hochwertigen Choleraimmunserum, das mindestens einen Titer von 1:5000 hat, annähernd bis zur Titergrenze agglutiniert wird, ist sie, wenn anders die unerläßlichen Kontrollproben eindeutig ausgefallen sind, mit absoluter Sicherheit als eine Cholera-kultur anzusehen. Umfangreiche Untersuchungen haben bewiesen, daß es keinen cholera-ähnlichen *Vibrio* gibt, der auch nur annähernd gleich stark durch spezifische Cholera-sera beeinflusst würde. Das Cholera-serum wirkt auf die cholera-ähnlichen Vibrionen kaum stärker ein als normales Serum derselben Tierart. Gruppenagglutinationen, wie sie beispielsweise beim Typhusbazillus und den ihm nahestehenden Bakterien vorkommen, gibt es in der Vibrionengruppe nicht, vielmehr prägt sich hier die strengste Spezifität der Agglutinine aus. Die Unterschiede in der Agglutinabilität der einzelnen Cholera-stämme sind bei der Verwendung hochwertiger Sera gering, sodaß auch hierdurch irgend welche Schwierigkeiten nicht entstehen können. In der nebenstehenden Tabelle

(Fig. 65) ist ein Protokoll wiedergegeben, das die Wirksamkeit eines spezifischen Choleraserums gegenüber 28 verschiedenen Vibrionen-

Fig. 65.

Nr.	Bezeichnung der Kultur	Verdünnungen des normalen Serums					Verdünnungen des Choleraserums										Pfeiffer- scher Versuch	Diagnose	
		Verdünnungen des normalen Serums					Verdünnungen des Choleraserums												
		1/10	1/20	1/50			1/10	1/20	1/50	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	1/10000	1/20000			1/30000
1	Cholera Pfeiffer	○																positiv	Cholera
2	" Hankin			○														"	"
3	Kultur Metschnikoff			○														negativ	keine Cholera
4	" Nordhafen	○																"	"
5	" Ägypten I	○														○		positiv	Cholera
6	" " II	○														○		"	"
7	" " III	○															○	"	"
8	" " IV	○																negativ	keine Cholera
9	" " V	○																"	"
10	" " VI	○																positiv	Cholera
11	" " VII		○													○		"	"
12	" " VIII		○														○	"	"
13	" " IX		○															"	"
14	" " X																○	negativ	keine Cholera
15	" " XI			○														positiv	Cholera
16	" " XII			○													○	negativ	keine Cholera
17	" " XIII			○														positiv	Cholera
18	" " XIV	○																negativ	keine Cholera
19	" " XV	○															○	positiv	Cholera
20	" " XVI	○																"	"
21	" " XVII	○															○	"	"
22	" " XVIII		○															"	"
23	" " XIX		○														○	"	"
24	" " XX	○																"	"
25	" " XXI	○																"	"
26	" " Maasen		○															negativ	keine Cholera
27	" " El Tor I	○																positiv	Cholera
28	" " " II	○																negativ	keine Cholera

kulturen demonstriert. Die schraffierten Felder zeigen an, bis zu welchen Verdünnungen hin die Agglutinationsreaktion positiv ausfiel. Man sieht, daß auf Grund einer derartigen Untersuchung die Ent-

scheidung der Frage, ob wir es mit einer echten Cholerakultur zu tun haben oder nicht, sehr leicht ist.

Die Agglutinationsprobe kann auch zur retrospektiven Diagnose „Cholera“ verwendet werden. Der Agglutinationstiter des Serums der Genesenden ist kein hoher, er schwankt zwischen 1:50 bis 1:200 und ist 4—6 Monate nach Ablauf der Erkrankung meist wieder verschwunden.

Von der größten Wichtigkeit bei der Anstellung der Agglutinationsversuche ist aber die Ausführung von Kontrollen mit normalem Serum derselben Tierart, von der das Immunserum stammt, ferner mit der Verdünnungsflüssigkeit (0·8proz. NaCl-Lösung) allein und endlich mit einer Choleratestkultur und dem benutzten Serum. Bei den Kontrollen ist an die Beobachtung von *Friedberger* und *Luerssen* zu erinnern, daß gelegentlich frisch aus dem Körper gezüchteten Kulturen die Fähigkeit der Spontanagglutination in physiologischer Kochsalzlösung innerhalb der ersten 12—24 Stunden nach der Isolierung zukommt. Bei älteren oder umgezüchteten Kulturen verschwindet diese übrigens keineswegs konstante Eigentümlichkeit aber wieder.

Neben der Prüfung der Agglutinationsfähigkeit der gewonnenen Reinkultur kann die Prüfung auch im Tierversuch mittelst der spezifischen Cholerabakteriolysine vorgenommen werden. Die Ergebnisse des *Pfeifferschen* Versuches gehen dem Resultat der Agglutinationsreaktion konform (vgl. Tabelle Fig. 65). Auch die Cholerabakteriolysine sind ein absolut zuverlässiges Identifizierungsmittel des *Vibrio* der asiatischen Cholera von den choleraähnlichen Vibrionen. Wenn ein bakteriolytisches Choleraserum in den an seiner Titergrenze gelegenen Verdünnungen, also bei hochwertigen Seris beispielsweise noch in 1000- oder 2000facher Verdünnung, im Meerschweinchenperitoneum die eingebrachten Vibrionen innerhalb $\frac{1}{2}$ —1 Stunde völlig zur Auflösung bringt und dadurch das Tier vor der tödlichen Infektion schützt, dann war die injizierte Kultur eine Cholerakultur. Voraussetzung für die Beweiskraft des Versuches ist natürlich auch hier, daß die Kontrolltiere der Infektion erliegen, sowohl dasjenige, dem nur 1 Öse der Kultur, als auch dasjenige, dem 1 Öse Kultur mit 1·ccm einer 50fachen Verdünnung normalen Serums injiziert wurde.

Dem *Pfeifferschen* Versuch gegenüber bietet die Agglutinationsprobe den Vorteil, daß sie auch bei avirulenten Kulturen nicht versagt. Wenn auch die bei weitem größte Mehrzahl der frisch aus dem Darminhalt des Menschen gezüchteten Cholerabakterien derart virulent sein wird, daß die Wirksamkeit der spezifischen Bakterioly sine einwandfrei bewiesen werden kann, so ist dies doch, wie neuere Untersuchungen zeigten, nicht immer der Fall. Aus diesem Grunde ist in der amtlichen Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle die Anstellung des *Pfeifferschen* Versuches, die früher vorgeschrieben war, jetzt nicht mehr verlangt.

Die Möglichkeit einer sicheren Trennung der Choleraerreger von den choleraähnlichen Vibrionen ist für die Praxis von großer Bedeutung. Die Differentialdiagnostik kommt zwar in erster Linie bei der Untersuchung choleraverdächtigen Wassers in Betracht, kann aber auch bei der Untersuchung von Fäzes mitunter Schwierigkeiten bereiten. Namentlich in südlichen Ländern, in denen die Bevölkerung

vielfach auf den Genuß rohen Wassers aus Flüssen und Kanälen angewiesen ist, die eine sehr reichliche Vibrionenflora (siehe auch die Arbeiten von *Ruffer* und *Crendiropoulo*) aufweisen, aber auch bei uns, wo die Schiffer und Flößer, häufig auch Anwohner von Flüssen und Kanälen trotz aller Warnungen immer wieder das ungekochte Wasser der Flußläufe zum Trinken und Reinigen ihrer Geschirre benutzen, gelangen nicht selten Vibrionen in den Darmkanal des Menschen, werden daselbst durch die Peptone des Darminhaltes angereichert und können bei Untersuchungen der Fäzes zu diagnostischen Irrtümern führen.

Besonders leicht kann ein Irrtum natürlich vorkommen, wenn die Vibrionenkultur durch das Anreicherungsverfahren gewonnen wurde, denn wir haben schon betont, daß das Peptonwasser alle Vibrionen gleichmäßig anreichert. Große Schwierigkeiten bot z. B. die sichere Identifizierung von 6 Vibrionenstämmen, die *F. Gotschlich* im Jahre 1905 in El Tor mittelst der Peptonmethode aus dem Darminhalt von Pilgerleichen isolierte. Die Artbestimmung dieser Stämme ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, auf die wir, da sie für die Differentialdiagnose lehrreich sind, kurz eingehen wollen. Keiner jener Pilger, bei denen die Vibrionen gefunden wurden, hatte zu seinen Lebzeiten die klinischen Erscheinungen der echten Cholera dargeboten, auch der pathologisch-anatomische Befund wies nicht die für Cholera charakteristischen Veränderungen auf. Zudem war von einer Ausbreitung der Cholera unter den Pilgern nichts bekannt geworden. Jene sechs Pilger waren aber sämtlich an dysenterischen Darmerkrankungen verstorben. Die gefundenen Vibrionen wiesen alle für den Cholera vibrio typischen Merkmale auf, sie verhielten sich besonders auch den Immunitätsreaktionen gegenüber durchaus regelrecht. Trotzdem wurden wegen der Umstände, unter denen sie isoliert waren, von verschiedenen Seiten Einwände gegen ihre Choleranatur und somit auch gegen die Spezifitätslehre und die auf ihr beruhenden Vorschriften für die bakteriologische Choleradiagnose erhoben.

Differential-
diagnosti-
sche
Schwierig-
keiten.

Kraus fand, daß diesen Vibrionen die Fähigkeit zukam, ein Hämotoxin zu produzieren. Auf Blutagarplatten zeigte sich nach 24 Stunden eine typische Aufhellung des Nährbodens unter den Kolonien und in ihrer Umgebung; ebenso gelang der Nachweis von Hämolysinen in Bouillonkulturen. Da der echte Cholera vibrio angeblich niemals Hämotoxin bildet, folgert *Kraus*, daß diese El Tor-Vibrionen nicht mit ihm identisch sind. Er hält die bisherigen Differenzierungsmittel nicht für ausreichend, sondern will sie durch den Nachweis ergänzt wissen, daß eine Hämotoxinproduktion nicht stattfindet. Die zahlreichen Untersuchungen über Hämolysinbildung der Vibrionen, wie sie von *Kutscher*, *Meinicke*, *Schumacher* u. a. angestellt sind, haben ergeben, daß auch unter den echten Cholera vibrien hämolysinbildende Stämme vorkommen, wie es umgekehrt unter den cholera-ähnlichen Vibrionen solche gibt, die nicht imstande sind, Blutkörperchen zur Auflösung zu bringen. Die Unterschiede im Verhalten verdächtiger Vibrionen auf der Blutagarplatte oder in flüssigen Blutnährböden können also für eine Differenzierung und Artbestimmung nicht in Frage kommen.

Nach den eingehenden Untersuchungen, die *Kolle* und *Meinicke* sowie *Neufeld* und *Händel* mit diesen sog. El Tor-Vibrionenstämmen, letztere Autoren auch mit der Komplementbindungsmethode und vermittlest der Bakteriotropine anstellten, unterliegt es keinem Zweifel, daß wir hier echte Cholera vibrien vor uns haben. Auch bei der Prüfung dieser Stämme in ihrem Verhalten gegenüber aktiv mit einwandfreien

Cholerastämmen immunisierten Tieren ergaben sich keinerlei Abweichungen von dem typischen Verhalten des Choleraerregers. Ferner wirkten die Agglutinine und Bakteriolyse des Blutserums von Kaninchen, die mit den El Tor-Vibrien immunisiert waren, in gleichem Maße spezifisch auf echte Choleraulturen, wie diejenigen anderer Cholerasera. Es handelte sich also bei den betreffenden Pilgern um spezifische Keimträger, die an interkurrenten Krankheiten verstorben waren. Während gleiche Vibrienbefunde unter den Pilgern anderer Länder trotz umfassender Untersuchungen nicht erhoben werden konnten, stammten alle jene 6 Pilger aus der asiatischen Türkei und aus Rußland, wo zurzeit ihrer Abreise Cholera herrschte. Sie hatten den Choleraerreger dort aufgenommen, ohne zu erkranken, und haben ihn über 2 Monate in ihrem Darmkanal beherbergt. Wenn von gegnerischer Seite eingewendet wird, daß von diesen Keimträgern doch eine epidemische Ausbreitung der Cholera hätte erfolgen müssen, so muß demgegenüber erwidert werden, daß die Vibrien wahrscheinlich nur in sehr geringer Menge vorhanden waren — sie wurden ja durch das Peptonverfahren isoliert — und daß möglicherweise ihre Virulenz für den Menschen sehr gering war. Diese letztere Vermutung liegt um so näher, als auch bezüglich der Giftbildung eine biologische Abweichung von dem Typus der frisch aus typischen Cholerafällen isolierten Choleraerreger bei den El Tor-Stämmen vorlag. Wir können demnach die El Tor-Vibrien als avirulent und bezüglich der Giftwirkung atypisch gewordene Cholera-vibrien bezeichnen.

Kraus und seine Mitarbeiter haben bei ihren Deduktionen die Frage der Mutation und Anpassung nicht genügend berücksichtigt. Je mehr diese Fragen in neuerer Zeit studiert werden, desto mehr wird es klar, wie weit verbreitet diese biologischen Vorgänge auch bei den pathogenen Mikroorganismen sind. Wenn man die Spezifität der Immunitätsreaktionen anzweifeln und die darauf basierende Cholera-diagnostik als unzuverlässig hinstellen will, muß man zuerst den Beweis erbringen, daß hämolytische Wirkung gegenüber bestimmten Blutarten, Giftbildung in flüssigen Kulturen und Verlust der Virulenz für den Menschen bei den Cholera-vibrien nicht als Anpassungs-, Degenerations- und Mutationerscheinung vorkommen.

Wir haben jedenfalls keine Veranlassung, auf Grund der oben erwähnten Vibrienbefunde den sicheren Boden der Cholera-diagnose mittelst spezifischer Sera zu verlassen oder die Ergebnisse der Immunitätsprüfungen anzuzweifeln. Diese haben sich nicht nur in Deutschland während zweier Epidemien, sondern in allen Teilen der Welt durchaus bewährt, und unlösbare Schwierigkeiten sind nie zutage getreten.

Vibrien, die mittelst des Peptonwasserverfahrens isoliert wurden, bedürfen also einer ganz sicheren Identifizierung. Deshalb sind die durch unmittelbare Verarbeitung der verdächtigen Fäzes auf dem *Diéudonné'schen* Blutalkaliagar gewonnenen Kulturen von besonderer Wichtigkeit. Wenn bei der Stuhluntersuchung aus verdächtigen Krankheitsfällen in den „Originalplatten“ Vibrienkolonien in größerer Menge gefunden werden, ist die Diagnose „Cholera“ so gut wie sicher gestellt, denn es gibt keine menschliche Krankheit, bei der Vibrien in größerer Menge im Darminhalt vorkommen, wie eben nur die Cholera.

Der Vollständigkeit halber sei hier kurz auf die Methode der Komplementbindung hingewiesen, die man zur Differenzierung der Cholera-vibrien von den cholera-ähnlichen herangezogen hat. Aus den zahlreichen Untersuchungen kann man den Schluß ziehen, daß für die Praxis der Cholera-diagnostik die Ablenkungsmethode nicht so brauchbar ist wie die Agglutinationsreaktion. Die Methodik ist kom-

plizierter und gibt an sich nicht so starke spezifische Ausschläge wie die letztere. In richtiger Weise ausgeführt, liefert das Komplementbindungsverfahren aber einen weiteren Beweis für die Spezifität der Immunitätsreaktionen.

Die Beurteilung des Befundes bei der bakteriologischen Choleradiagnose hängt von der Wichtigkeit des Falles ab. Wo es sich um erste Fälle in einem Lande oder in einer bisher von der Cholera verschonten Gegend handelt, müssen sämtliche Untersuchungsmethoden herangezogen werden, damit das Urteil ein möglichst sicheres wird. Wenn hingegen zu Zeiten einer bereits ausgedehnten Epidemie Untersuchungen verdächtiger Fäzes angestellt werden, so wird man sich mit der Prüfung der Morphologie, Beweglichkeit und der wichtigsten kulturellen Eigenschaften der gefundenen Vibrien begnügen und vor allem die Kolonien auf den Agarplatten der orientierenden Agglutinationsprobe unterwerfen.

Die Untersuchung von Wasser auf Cholera-vibrien wird derart ausgeführt, daß größere Mengen Wasser, mindestens 1 l, in eine 1proz. Peptonwasserlösung verwandelt werden. Man versetzt dazu 1 l mit 100 ccm einer 10proz. Pepton-Stammlösung, füllt es nach kräftigem Umschütteln in sterile *Erlenmeyersche* Kölbchen zu je etwa 100 ccm ab und untersucht dann nach 24stündiger Bebrütung bei 36° C die Oberflächenschichten dieser Anreicherungsflüssigkeit zunächst durch Anfertigung von gefärbten Ausstrichpräparaten. Werden auf diese Weise Vibrien gefunden, so werden in der oben beschriebenen Art Blutalkaliagar-Plattenausstriche angelegt und die erzielten Kulturen später durch die Agglutinationsreaktion identifiziert.

*Nachweis von
Cholera-
vibrien in
Wasser.*

Für die **Epidemiologie der asiatischen Cholera** gilt ebenso wie für die meisten Infektionskrankheiten des Menschen als wichtigste Tatsache der Satz, daß die Quelle für die Ausbreitung der Krankheit hauptsächlich der kranke Mensch ist. Die frühere Annahme, daß das Choleravirus unter besonderen Umständen irgendwo autochthon entstehen könnte, ist längst verlassen worden, seitdem man den Choleraerreger kennt und auf Grund der Kenntnis seiner Lebensbedingungen und Eigenschaften mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden die Wege verfolgen kann, die er geht. Als epidemiologisch besonders wichtig muß die Frage gelten, ob in ähnlicher Weise, wie es z. B. beim Typhus der Fall ist, die Erreger auch seitens der Rekonvaleszenten längere Zeit nach dem Ablauf der Krankheit ausgeschieden werden und ob es in der Umgebung Cholerakranker Leute geben kann, die den Infektionsstoff aufnehmen, ohne nachweisbar zu erkranken, und nun lange Zeit Cholera-vibrien in ihrem Darmkanale beherbergen.

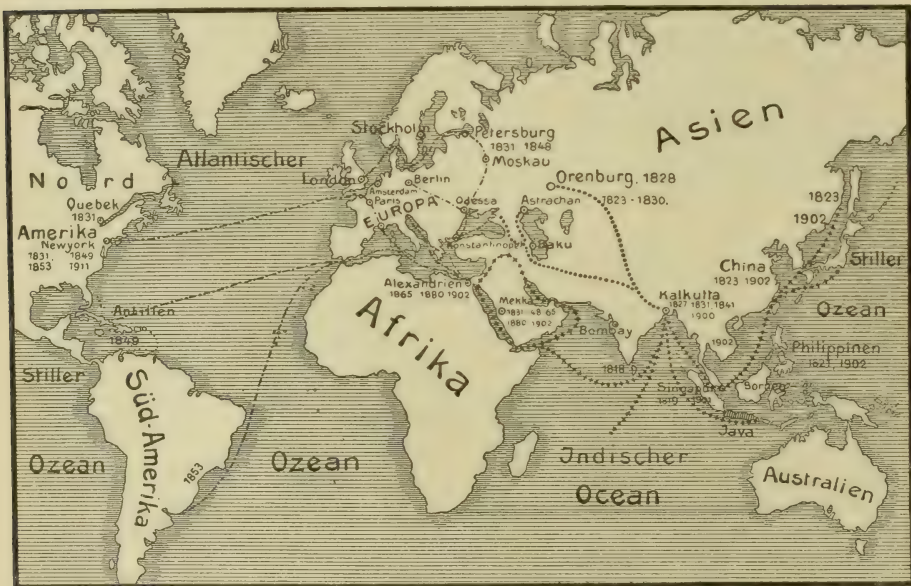
Epidemiologie.

Eigentliche Dauerausscheider gibt es, wie die Erfahrungen der letzten Epidemien übereinstimmend ergeben haben, bei der Cholera nicht. Die Cholera-vibrien halten sich im Darmkanal der Erkrankten verhältnismäßig kurze Zeit. Nur ausnahmsweise werden Vibrien bei Rekonvaleszenten bis zu 40, 50 oder 60 Tagen (*Dönitz, Frosch, Kolle*) nach der Infektion nachgewiesen, meistens verschwinden sie innerhalb 14 Tagen. Die Bekämpfung der Cholera gestaltet sich infolge dieser Tatsache viel leichter, als diejenige des Typhus.

Dagegen spielen gesunde Bazillenträger zweifellos eine sehr große Rolle bei der Verbreitung der Cholera. Bei der Epidemie des Jahres 1905 z. B., in der zum erstenmal sämtliche auch nur verdäch-

tigen Personen der Umgebung von Kranken eingehend und wiederholt auf Cholera-vibrien untersucht wurden, fanden sich nach *R. Pfeiffer* auf 174 ausgesprochene Erkrankungen 38 Bazillenträger. Die Lebensdauer der Vibrien im Darm der Bazillenträger übersteigt keinesfalls diejenige bei den Rekonvaleszenten. Die Gefahr, die von Bazillenträgern droht, ist von der Menge der ausgeschiedenen Vibrien abhängig: sie wird bei Bazillenträgern mit wenn auch nur leichten Diarrhöen wesentlich größer sein, als bei solchen mit festen Stühlen; erstere entleeren erfahrungsgemäß häufig enorme Mengen von Cholera-vibrien.

Daß diese cholerainfizierten Menschen, die in keiner Beziehung krankheitsverdächtig erscheinen, den Infektionsstoff weithin verbreiten können, leuchtet ohne weiteres ein. Die Bazillenträger sind auch die



Die Hauptverbreitungswege der Cholera seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts.

Ursache, daß es in vielen Fällen sehr schwierig ist, den Faden von einem Cholerafall zum anderen zu verfolgen und nachträglich die einzelnen Glieder der Kette, die sich häufig aus leichten Fällen zusammensetzt, aufzufinden.

Die von Jahr zu Jahr zunehmenden und erleichterten Verkehrsbeziehungen zu den Heimatländern der Cholera ermöglichen heute viel häufiger Verschleppungen der Choleraerreger als früher. Wie bereits ausgeführt, ist namentlich Ägypten infolge des Schiffsverkehrs durch den Suezkanal und wegen seiner mohammedanischen Bevölkerung, von der jährlich viele Tausende nach Mekka strömen, besonders gefährdet, und von Ägypten aus droht wiederum den europäischen Mittelmeerhäfen die Gefahr der Choleraeinschleppung. In Ägypten ist daher auf internationale Vereinbarungen hin eine Seuchenswarte eingerichtet (der Conseil sanitaire maritime et quarantenaire d'Egypte), die Europa gegen

die Einschleppung besonders auch der Cholera schützen soll. Noch größer ist jedoch für Europa die Gefahr der Choleraeinschleppung auf dem Landwege über Arabien, Syrien, Kleinasien und das südliche Rußland. Sobald die Seuche erst einmal im europäischen Rußland festen Fuß gefaßt hat, muß man auch in Deutschland mit Choleraausbrüchen an der Ostgrenze rechnen. Hier ist es die Flößerei und Flußschiffahrt auf der Weichsel und ihren Nebenflüssen, die eine epidemische Ausbreitung der Cholera vermittelt. Die nach vielen Tausenden zählenden Flößer, welche mit ihren Familien die ausgedehnten Wasserstraßen bevölkern, die zwischen den Gebieten der Weichsel, der Warthe und Netze sowie der Oder gelegen sind, bilden eine besondere Gefahr. Flößer und Schiffer entleeren ihre Dejekte ohne jedwede Vorsicht in die Flußläufe und trinken andererseits auch wieder deren Wasser in rohem Zustande. Im Flußwasser kann sich, wie wir früher sahen, der Cholera vibrio längere Zeit infektiösfähig halten, er kann sich in toten Winkeln, wo das Wasser ganz oder nahezu völlig stagniert, bei günstiger Außentemperatur sicherlich wohl



Die Einbrüche der größeren Choleraepidemien in Europa.

auch vermehren. Das Flußwasser kann also unter Umständen bei der Ausbreitung der Cholera eine bedeutende Rolle spielen. Nicht nur die Schifferbevölkerung selbst ist jedoch auf diese Weise gefährdet, sondern es pflegt auch zu Verseuchungen der an den Ufern der Wasserläufe gelegenen Ortschaften und von dort aus zu einer Weiterverbreitung der Seuche im Lande zu kommen.

Der Cholera vibrio verläßt den Körper des Kranken in erster Linie mit den Darmentleerungen. Das Erbrochene kann zwar auch die Erreger enthalten, doch ist dies immerhin selten; auch wird die saure Reaktion des Erbrochenen wohl die Resistenz der Vibrionen schädigen. Die Eintrittspforte in den Körper bildet ausschließlich der Digestionstraktus, in den der Choleraerreger entweder mit Wasser und Nahrungsmitteln oder durch infizierte Hände aufgenommen wird. Eine Übertragung durch

trockene Gegenstände oder durch die Luft, durch den Staub, ferner eine Einatmung des Infektionsstoffes kann deshalb nicht bedeutungsvoll sein, weil die Vibrionen gegen Austrocknung sehr empfindlich sind.

Die Bedeutung der **Kontaktinfektionen** darf bei der Cholera nicht unterschätzt werden. Durch die Berührung der Dejekte oder infizierter Gegenstände, beispielsweise beschmutzter Wäsche, kommt der Choleraerreger häufig an die Hände Gesunder und wird dann beim Essen oder bei sonstigen, oft ganz unbewußten Bewegungen in den Mund übertragen. Unmittelbare Übertragungen von Person zu Person kommen häufig bei Ärzten und Krankenpflegern zur Beobachtung. Auch in engen Wohnräumen, wo viele Menschen unter schlechten hygienischen Verhältnissen zusammengepfercht sind, fehlen Kontaktinfektionen in großem Maßstabe selten, so z. B. auf Auswandererschiffen, in Arbeiterkasernen etc.

Als Beispiel reiner Kontaktinfektionen kann die Epidemie von 30 Cholerafällen gelten, die im Herbst 1892 in Boizenburg beobachtet wurde. Die in *Fig. 1* der Taf. 17 wiedergegebene Tabelle demonstriert, wie die einzelnen Fälle kettenförmig sich aneinander gliedern. Offenbar hatten sich diese Infektionen an einen von Hamburg eingeschleppten Fall angeschlossen.

Eine weit größere epidemiologische Rolle als die Kontaktinfektion spielt die Übertragung der Cholera durch infizierte Nahrungs- und Genußmittel. In erster Linie kommt das **Wasser** in Frage. *R. Koch* hat zuerst, wie wir früher sahen, in dem Wasser eines indischen Tanks, den er als Infektionsquelle für zahlreiche in der Umgebung vorgekommene Cholerafälle ansah, den Choleraerregervibrio nachgewiesen, und auch bei späteren Epidemien sind die Erreger mehrfach in dem verdächtigen Fluß- bzw. Trinkwasser gefunden worden. Die Infektion des Wassers erfolgt meist direkt durch Dejekte Cholerakranker oder durch das Waschen infizierter Wäsche.

Die eigentlichen **Nahrungsmittel** können zur Verbreitung des Cholerakeims führen, wenn sie entweder durch Kontakt oder durch Fliegen, die z. B. auf Cholerafäzes gegessen haben, oder schließlich durch infiziertes Wasser verunreinigt sind. Letzteres kommt vor allem bei Gemüsen, Salat usw. in Betracht, die in verseuchtem Wasser gespült wurden, oder bei Milch, die entweder mit Wasser versetzt oder aber in Kannen verkauft wurde, die mit infiziertem Wasser gereinigt waren. Die Nahrungsmittelinfektionen sind im Vergleich zu den übrigen Ausbreitungsarten der Cholera immerhin selten. Wenn gleichzeitig größeren Bevölkerungsschichten dieselben infizierten Nahrungsmittel zugeführt werden, beispielsweise Milch einer größeren Molkerei, kann die Epidemie das gleiche Bild annehmen, wie eine durch einen infizierten Brunnen verursachte. Es deckt sich in diesem Falle natürlich die Ausbreitung der Krankheitsfälle mit dem Gebiet, das mit den infizierten Nahrungsmitteln versorgt wurde.

Je nachdem es sich bei einer Choleraepidemie vorwiegend um Kontakt- oder um Wasserinfektionen handelt — in Wirklichkeit greifen diese beiden Typen der Verbreitung vielfach ineinander über —, ist das epidemiologische Verhalten verschieden. Wenn man die einzelnen Choleraerkrankungen nach ihrer zeitlichen Verteilung in eine Kurve einträgt, wird im ersten Falle, also beim Fehlen einer zentralen Infektionsquelle, ein flacher Anstieg der Kurve resultieren, und die letztere wird sich auch lange Zeit auf etwa der gleichen Höhe halten, um erst all-

mählich, wenn eine wirksame Bekämpfung einsetzt oder wenn die empfängliche Bevölkerung durchseucht ist, abzufallen. Bei einer Wasserepidemie dagegen ist der aufsteigende Ast der Kurve steil — explosionsartiger Ausbruch —, und ebenso steil ist meist der Abfall, wenn die Erreger aus dem Wasser verschwunden sind. Wenn eine zentrale Wasserversorgung, z. B. eine Wasserleitung, durchseucht ist, erstrecken sich die Erkrankungsfälle ziemlich gleichmäßig über das ganze versorgte Gebiet, während sich bei Kontaktepidemien einzelne örtlich getrennte Gruppen von Erkrankungen feststellen lassen. In letzterem Falle kann man bei aufmerksamer Forschung vielfach die Fäden, die sich von dem einen Krankheitsfall zum anderen hinziehen, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit feststellen.

Aus der in Taf. 17, Fig. 2 wiedergegebenen Kurve ist der Verlauf der Choleraepidemie, die 1892 in Hamburg und Altona herrschte, deutlich zu ersehen. Der Unterschied in der Zahl der Hamburger und Altonaer Erkrankungen ist so auffallend, daß man in ersteren ein klassisches Beispiel für eine Wasserepidemie, in letzteren dagegen für eine Kontaktepidemie vor sich hat. Außerdem zeigt der weitere Verlauf der Hamburger Kurve, daß sich an derartig ausgedehnte Trinkwasserepidemien meist Kontaktinfektionen in längerer Folge anschließen.

Diese soeben kurz skizzierten epidemiologischen Verhältnisse sind zuerst von *R. Koch* auf Grund seiner Untersuchungen richtig erkannt und gewürdigt worden. Durch die von ihm und seiner Schule aufgedeckten Tatsachen finden manche früher scheinbar unerklärlichen Fragen bezüglich der örtlichen und zeitlichen Disposition in ungezwungenster Weise ihre Erklärung, durch sie sind die lange Zeit mit großer Hartnäckigkeit verteidigten, die Bedeutung des Bodens, des Grundwasserstandes, der Luftfeuchtigkeit und ähnlicher Faktoren als ausschlaggebend betonenden Theorien *Pettenkofer's* und seiner Schule als endgültig widerlegt anzusehen.

Als Prüfstein der *Koch'schen* Trinkwassertheorie erwiesen sich die Epidemien in der Irrenanstalt Nietleben und in Hamburg. Bei der Nietlebener Epidemie handelt es sich um einen im Winter 1892—1893 erfolgten Choleraausbruch, bei dem die Erreger im Wasserleitungswasser nachgewiesen wurden. Die Infektion des Wassers war dadurch erfolgt, daß die offenen Filter des Wasserwerkes bei strenger Kälte gefroren und dadurch funktionsunfähig geworden waren. Sie konnten infolgedessen die aus der Saale stammenden Choleravibrionen nicht zurückhalten. Fast alle Insassen der Anstalt, die Wasser getrunken hatten, erkrankten. Sobald aber die Wasserleitung geschlossen und einwandfreies Trinkwasser besorgt wurde, erlosch die Epidemie schnell.

Noch deutlicher traten die für „Wasserexplosionen“ charakteristischen Merkmale bei der ausgedehnten Hamburger Epidemie des Jahres 1892 zutage. Die Cholera trat zunächst unter den Hafenarbeitern auf, die vielleicht durch russische Auswanderer oder durch choleraverseuchtes Hafenwasser infiziert waren. Dann aber erfolgte ganz plötzlich ein explosionsartiger Ausbruch, sodaß etwa 1000 Cholerafälle an einem Tag vorkamen. Wie die späteren Nachforschungen ergaben, fiel das Ausbreitungsgebiet der Seuche im wesentlichen genau zusammen mit demjenigen der Hamburger Wasserleitung. Auf dem Gebiete der Stadt Altona, das ganz unmerklich in dasjenige Hamburgs übergeht, sodaß einzelne Straßen auf der einen Seite zu Hamburg, auf der anderen zu Altona gehören, kamen nur sehr wenige Fälle vor (s. Taf. 18). Dieses auffallende Verhalten konnte nicht durch Verschiedenheit der Boden- und Luftverhältnisse erklärt werden, sondern war einzig und allein dadurch bedingt, daß Altona eine gesonderte Wasserversorgung hatte. Die Altonaer Fälle sind dadurch zustande gekommen, daß sich die Erkrankten auf Hamburger Gebiet infizierten, später sind auch Kontaktinfektionen in Altona selbst erfolgt. Die Hamburger Wasserleitung entnahm zu jener Zeit ihr Wasser durch Kanäle der Elbe nicht weit oberhalb der Stadt und führte es unfiltriert in das Versorgungsnetz. Durch Schwimmerversuche konnte festgestellt werden, daß infolge der Flutbewegung, die sich zweimal am Tage weit über Hamburg elbaufwärts bemerkbar macht, ein Rückstauen des Hafenwassers bis zu jener Entnahmestelle bei günstigem Winde stattfinden kann. Ob die Infektion der Wasserleitung auf diese sehr erklärlich scheinende Weise erfolgte, oder aber dadurch, daß vielleicht infizierte Schiffer stromaufwärts fahrender Elbkähne das Flußwasser in der Nähe der Wasserleitungsentnahmestelle verunreinigten, muß dahingestellt bleiben.

Be-
kämpfung.

Die Bekämpfung der Cholera konnte in rationeller Weise erst in die Wege geleitet werden, nachdem die Vorbereitungsweise des Choleraerregers näher studiert und die epidemiologischen Beziehungen der einzelnen Ausbrüche zueinander richtig gewürdigt waren. Das heutige Bekämpfungssystem ist von *R. Koch* im Jahre 1892 entworfen worden. Es hat sich seit dieser Zeit in allen Epidemien glänzend bewährt und ist vorbildlich geworden auch für die Bekämpfung anderer Seuchen. Das Haupterfordernis des *Kochschen* Bekämpfungssystems ist die möglichst frühzeitige Erkennung und Unschädlichmachung jedes Cholerafalles. Es bildet somit die Grundlage und Vorbedingung für den Erfolg die rasche und sichere Diagnose.

Früher sperrte man bekanntlich beim Herannahen der Cholera die Landesgrenzen ab und ordnete weitgehende Quarantänemaßnahmen für Personen und Waren an, die aus verseuchten Ländern kamen. Die mitgeteilten Erfahrungen über die lange Haltbarkeit der Choleravibrionen in den Entleerungen der Rekonvaleszenten und über das Vorkommen infektiöser Bazillen im Darmkanal Gesunder aus der Umgebung von Cholerakranken erklären die völlige Unzulänglichkeit aller Absperrungsmaßregeln. Man hat deshalb die früher durch internationale Maßnahmen vereinbarten verkehrerschwerenden Quarantänenvorschriften für Seeschiffe wesentlich gemildert, für den Landverkehr aber ganz aufgehoben und das Hauptgewicht auf die innerstaatlichen Maßnahmen gelegt.

Die auf der Dresdener Cholerakonferenz 1893 und auf der Pariser Konferenz 1903 international vereinbarten Abwehrmaßnahmen bestimmen, daß sich die Einzelstaaten über die Bildung von Choleraherden gegenseitig zu benachrichtigen haben. Die Bildung eines Choleraherdes wird dann angenommen, wenn eine größere Anzahl von zusammenhängenden Erkrankungen an Cholera innerhalb eines Landes vorgekommen ist. Landquarantänen sollen nicht mehr verhängt werden, die Maßnahmen an den Landesgrenzen sollen sich nur auf Zurückhaltung Choleraverdächtiger und auf eine etwaige 5tägige ärztliche Überwachung von solchen Reisenden an deren Reiseziel erstrecken, die aus choleraverseuchten Orten kommen. Wäsche, Kleidung und Umzugsgut solcher Reisender ist zu desinfizieren. Die Einfuhr von gebrauchter Wäsche, Hadern und Lumpen kann verboten werden.

Schiffe gelten als verseucht nur, wenn in den letzten 7 Tagen vor ihrer Ankunft, als verdächtig, wenn in der vorhergehenden Zeit Choleraerkrankungen an Bord vorkamen. In diesen Fällen werden die Passagiere 5 Tage lang ärztlich beobachtet und die notwendigen Desinfektionsmaßnahmen angeordnet.

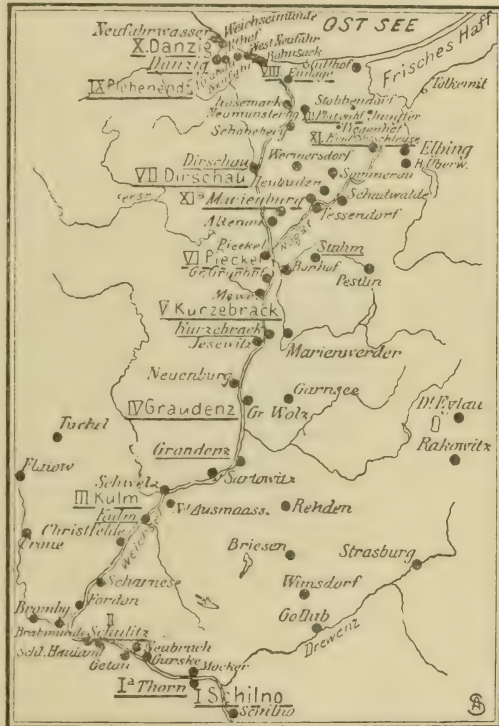
Die im Deutschen Reich auf Grund des Reichsseuchengesetzes gegen die Cholera erlassenen Maßnahmen richten sich im wesentlichen auf drei Punkte: 1. die Überwachung des Schiffs- und Flößerverkehrs auf den Strömen, 2. die Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche durch geschulte Sachverständige oder durch die Kreisärzte und 3. die Überwachung und Regelung der Trinkwasserversorgung und die Herstellung einwandfreier zentraler Wasserversorgungen in cholerafreien Zeiten.

Auf die Wichtigkeit des Schiffs- und Flößerverkehrs für die Ausbreitung der Cholera ist bereits oben hingewiesen worden.

Namentlich die östlichen Ströme bilden, wenn Rußland von einer Epidemie heimgesucht wird, sehr leicht die Ausgangspunkte der Seucheneinschleppung. Es werden deshalb zu Cholerazeiten an zahlreichen Stellen der Flüsse und Kanäle Stationen eingerichtet, wo besonders geschulte Ärzte die Schiffsbevölkerung dauernd kontrollieren und bei dem geringsten Verdachte auf Cholera in besonderen Beobachtungsbaracken überwachen. Auf der unten wiedergegebenen Kartenskizze sind die Überwachungsbezirke der Weichsel eingetragen, wie sie im Jahre 1905 eingerichtet waren. Durch Untersuchung der Dejekte, die in den fliegenden Laboratorien der Überwachungsstellen vorgenommen oder durch Einsendung des Materials an bestimmte bakteriologische Institute veranlaßt wird, wird festgestellt, ob sich ein etwaiger Choleraverdacht bestätigt, ob Leichtkranke vorhanden sind und ob in der Umgebung der Kranken Bazillenträger gefunden werden. Nötigenfalls werden die unten noch zu besprechenden Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen getroffen.

Sämtliche Wasserfahrzeuge müssen besondere Behälter zur Aufnahme der Dejekte mit sich führen. Die Abgänge dürfen, ebenso wie das Schmutzwasser, nicht in den Fluß entleert werden, sondern sind an besonders kenntlich gemachten Uferstellen abzugeben und werden hier unschädlich beseitigt. Auch die Wasserentnahme aus den Flußläufen ist streng verboten, einwandfreies Trink- und Gebrauchswasser wird an bestimmten Stellen für die Schiffsbevölkerung bereit gehalten. Besteht der Verdacht, daß ein Floß mit Cholera infiziert ist, so ist eine gründliche Desinfektion vorzunehmen. Die auf ihm befindliche Hütte wird vernichtet, das Lagerstroh verbrannt. Die trocken liegende Oberfläche der Balken wird mit Kalkmilch oder Chlorkalklösung übergossen, das zwischen den Balken stagnierende Wasser wird durch eine Mischung von Karbolsäure und Petroleum desinfiziert, die sich nach *Petruschkys* Erfahrungen am besten auf der Oberfläche des Wassers ausbreitet.

Die Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche wird nur durch Sachverständige ausgeführt werden können, die mit den epidemiologischen Erfahrungen über die Verbreitung der Seuche genau vertraut sind. Sämtliche Krankheitsfälle, die choleraverdächtig erscheinen, unterliegen der Meldepflicht. Zur Meldung sind nicht nur die Ärzte, sondern auch die Haushaltungsvorstände verpflichtet.



Stromüberwachungsbezirke an der Weichsel und Nogat im Jahre 1905.

Auf telegraphische Aufforderung hin sind von den mit der Choleraabekämpfung besonders betrauten Instituten aus sofort geeignete Ärzte mit einem für die Choleradiagnose eigens konstruierten „fliegenden Laboratorium“ an Ort und Stelle abzusenden. Neben der Erkennung der manifesten Krankheitsfälle wird es darauf ankommen, sämtliche Verdächtigen und auch die Gesunden der Umgebung bakteriologisch zu untersuchen. Die Cholerakranken werden sofort in besonderen Gebäuden eines Krankenhauses (Baracken) isoliert und behandelt, ihre Dejekte und ihre Wäsche desinfiziert. Von ihnen getrennt werden diejenigen Personen untergebracht, die irgendwelche verdächtige Krankheitssymptome aufweisen („Krankheitsverdächtige“), und gleich-

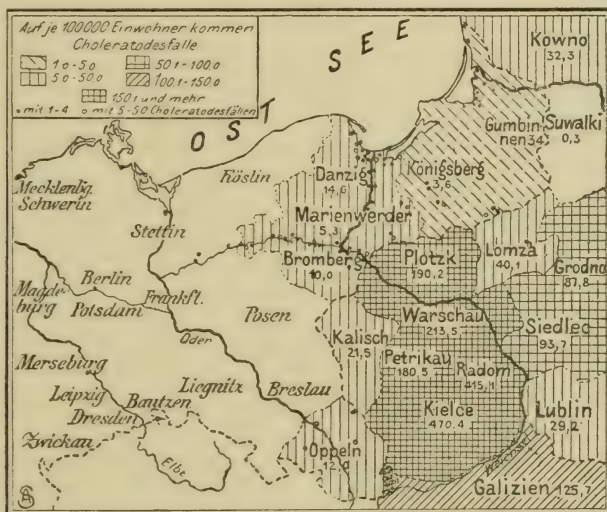


Cholerafälle im östlichen Deutschland und den benachbarten Gouvernements von Rußland im Jahre 1873.

falls in besonderen Räumen solche Personen, die zwar völlig gesund erscheinen, bei denen aber die Möglichkeit einer Ansteckung vorhanden war („Ansteckungsverdächtige“). Wenn bei letzteren die zweimalige bakteriologische Untersuchung negativ ausfällt, werden sie nicht länger interniert, sondern für 5 weitere Tage einer mehrmaligen ärztlichen Revision ohne Aufenthaltsbeschränkung unterworfen. Die Isolierung derjenigen Leute aber, die, wenn sie auch völlig gesund erscheinen, Choleravibrionen mit den Entleerungen ausscheiden, darf erst dann aufgehoben werden, wenn die mehrmalige Untersuchung ihrer Fäzes mittelst des Peptonwasseranreicherungsverfahrens das Fehlen von Choleravibrionen ergeben hat. Das gleiche gilt naturgemäß für die Choleraekonvaleszenten.

Eine allgemeine Wohnungsdesinfektion ist bei Cholera nicht nötig, da der Choleraerreger nur eine sehr geringe Resistenz besitzt und eine Verstäubung der infektiösen Abgänge nicht in Betracht kommt. Neben der Desinfektion der Dejekte des Kranken und eventuell

des Erbrochenen, die vor der Entleerung in den Abort am zweckmäßigsten mit Kalkmilch oder Chlorkalk erfolgt, ist der Wäsche eine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden: sie wird im Krankenzimmer selbst durch Einlegen in Kresolseifenlösung oder Sublimatlösung desinfiziert. Ferner sind die Aborte täglich mehrmals zu desinfizieren. Die Sitzbretter werden mit Sublimat- oder Kresolseifenlösung sorgfältig gescheuert, in die Trichter wird Kalkmilch in größeren Mengen hineingegossen. Auch die Desinfektion des Eß- und Trinkgeschirrs der Kranken darf nicht versäumt werden. Die Betten der Kranken werden im Dampfapparat desinfiziert, Bettstelle und Fußboden des Krankenzimmers mit Kresolseifenlösung abgewaschen.



Choleratodesfälle im östlichen Deutschland und den angrenzenden Bezirken von Österreich-Ungarn und Rußland im Jahre 1894.

Die Überwachung der Wasserversorgung ist in Cholerazeiten, wie die oben kurz beschriebene Hamburger Epidemie auf das schlagendste bewies, von ganz besonderer Wichtigkeit. Nur wenn die Infektion des Trinkwassers mit Choleravibrionen verhütet wird, können eingeschleppte Cholerafälle in einer Stadt örtlich eng begrenzt bleiben; sobald das Trinkwasser verseucht ist, kommt es zu einer Ausbreitung der Erreger über das ganze Versorgungsgebiet und zu einer explosionsartigen Häufung der Krankheitsfälle.

Prophylaxe.

Die Schaffung eines einwandfreien Trinkwassers ist besonders wichtig, aber auch besonders schwierig für Städte, die ihr Wasser aus Flußläufen entnehmen. Die Verunreinigung der Flüsse, namentlich in der Nähe der Wasserentnahmestellen, ist peinlichst zu verhüten. Die Sandfiltration, die für jedes Oberflächenwasser durchaus erforderlich ist, muß zu Cholerazeiten besonders streng überwacht werden durch genaueste bakteriologische Kontrolle der Wirksamkeit jedes einzelnen Filters. In kleineren Ortschaften, deren Bewohner auf das Wasser von Kesselbrunnen angewiesen sind, muß eine sorgfältige Untersuchung aller dieser Wasserentnahmestellen vorgenommen werden. Brunnen, die als hygienisch nicht einwandfrei erkannt werden, sind polizeilich zu schließen.

Mit welchem Erfolge die Cholerabekämpfung in Deutschland durchgeführt ist, zeigen die auf S. 308 und S. 309 wiedergegebenen Kartenskizzen. Während im Jahre 1873 in Ost- und West-Preußen ebensoviel Todesfälle wie in Russisch-Polen und Galizien vorkamen, schneidet 1894 mit der russischen Grenze die stärkere Choleraausbreitung scharf ab. Der Grund für diesen Erfolg ist nur in der Durchführung des Kochschen Bekämpfungssystems in Deutschland gegeben.

Was nun schließlich noch die individuelle Prophylaxe anbetrifft, so kommt für Personen, die mit Cholerakranken zu tun haben, also in erster Linie Ärzte und Krankenpfleger, peinlichste Sauberkeit in Betracht. Desinfektion der Hände nach jeder Berührung des Kranken, seiner Wäsche und der von ihm möglicherweise infizierten Gegenstände sind hier selbstverständliche Forderungen, ebenso das Verbot des Essens und Trinkens im Krankenzimmer.

Schutz-
impfung.

Als besondere individuell-prophylaktische Maßnahme ist noch die **Choleraschutzimpfung** zu besprechen. Die ersten Schutzimpfungen des Menschen gegen Cholera wurden bereits 1884 von *Ferran*, einem spanischen Arzte, unternommen, führten jedoch zu keiner Anerkennung der Methode in der wissenschaftlichen Welt. Auch wurden die praktischen Erfolge von vielen Seiten, so von *Bitter*, bestritten. Die Technik der Herstellung des Impfstoffes war natürlich keineswegs einwandfrei, weil man damals noch keine sicheren Methoden besaß, den Cholera-vibrio zu identifizieren. Es ist *Ferran* vielleicht kein Vorwurf aus diesen Mißerfolgen zu machen; er hat jedenfalls das Verdienst, das wissenschaftliche Studium der Choleraschutzimpfung durch seine mehr praktische Ziele verfolgenden Versuche angeregt zu haben. Im großen führte *Haffkine* in Indien Immunisierungen aus. Über 40 000 Menschen wurden von ihm bis zum Jahre 1895 der Impfung unterzogen. *Haffkine* wandte, dem bekannten *Pasteurschen* Immunisierungsschema folgend, das sich bei Milzbrand, Hundswut usw. bewährt hatte, zwei verschieden starke Vakzins an, von denen das erstere eine durch Züchtung bei hohen Temperaturen stark abgeschwächte, das zweite eine durch Tierpassagen für Meerschweinchen virulent erhaltene lebende Kultur enthielt. Die Reaktionen, die den Impfungen folgten, waren im allgemeinen gering (vorübergehende Temperatursteigerungen, Kopfschmerz und Mattigkeit, Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle). Trotzdem war die Durchführung der Impfungen bei der eingeborenen indischen Bevölkerung mit großen Schwierigkeiten verknüpft. Eine Zusammenstellung der aus verschiedenen Teilen Indiens bis zum Jahre 1899 vorliegenden Statistiken, die für die Beurteilung der Schutzimpfungserfolge verwertbar sind, läßt erkennen, daß unter 5549 Nichtgeimpften 198 an Cholera erkrankten und 124 starben, während unter 5778 Geimpften nur 27 Erkrankungs- und 14 Todesfälle vorkamen.

In wissenschaftlicher Weise exakt begründet wurde der Wert der Cholera-Schutzimpfung beim Menschen erst durch *Kolle*, der nachwies, daß in dem Blutserum von Menschen, die mit Choleravibrionen vorbehandelt wurden, die gleichen spezifischen Schutzstoffe (Bakteriolysine) auftreten, wie bei Leuten, welche die Cholera überstanden haben, und zwar in annähernd gleicher Höhe. *Kolle* stellte außerdem fest, daß ebenso wie durch die Injektion lebender Kultur die Immunisierung des Menschen auch mit abgetöteten Cholera-

vibrien gelingt. Als Kulturmenge wurden 2 mg Agarkulturmasse, in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei 58° C 1 Stunde lang abgetötet, für die erste Injektion empfohlen, für die zweite die doppelte Dosis (4 mg). Ein Zusatz von 0·5% Phenol ist für die Konservierung des Impfstoffes empfehlenswert, eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit findet dadurch nicht statt.

In späterer Zeit ging man nach den von *Russel* bei der Bereitung der Typhusimpfstoffe gewonnenen Erfahrungen dazu über, niedrigere Temperaturgrade zur Abtötung der Bakterien zu verwenden, weil anzunehmen ist, daß dadurch das Bakterieneiweiß weniger verändert und infolgedessen (nach *Castellani*) der Immunisierungseffekt ein größerer wird, und weil es sich zeigte, daß die Reaktionen nach den Impfungen dann geringer waren. Auch eine Herabsetzung der Impfdosen erwies sich als möglich ohne Beeinträchtigung der Wirkung. Jetzt wird grundsätzlich die Abtötung der Kulturaufschwemmungen durch 1stündige Erhitzung auf 53 bis 54° C vorgenommen und von dem auf diese Weise bereiteten Impfstoff, der bei sachgemäßer Aufbewahrung mindestens ein halbes Jahr unverändert wirksam bleibt, bei der ersten Impfung 0·5 ccm (entsprechend 1 Öse Kultur) subkutan injiziert, bei der zweiten, nach 5—7tägigem Abstand folgenden 1 ccm.

Besondere Sorgfalt ist bei der Auswahl der Cholerastämme für die Impfstoffbereitung nötig. Es müssen durch praktisches Ausprobieren an einer größeren Anzahl von Impflingen Stämme ausgesucht werden, die einerseits eine starke immunisierende Wirkung haben und andererseits möglichst geringe Impfreaktionen auslösen. Über die bei der Impfstoffbereitung während des Weltkrieges in der deutschen Armee gesammelten technischen Erfahrungen hat *Ungermann* zusammenfassend berichtet. Daß auch die lokalen Eigenarten der Cholerastämme für die Schutzimpfungserfolge bedeutungsvoll sind, zeigte sich auf dem kleinasiatischen Kriegsschauplatz, wo die Impfungen von dem Moment ab wesentlich bessere Ergebnisse hatten, wo der Impfstoff aus Stämmen hergestellt wurde, die aus den dortigen Epidemien stammten.

Die Reaktionen nach diesen Impfungen sind, wie die millionenfachen Erfahrungen des Weltkrieges gelehrt haben, gering. Es werden wohl mitunter geringfügige Störungen des Allgemeinbefindens beobachtet, auch vorübergehende Schwellung mit Spannungsgefühl an der Injektionsstelle und bei einzelnen schnell wieder verschwindende Durchfälle — als nichtspezifische Überempfindlichkeitsreaktion gegen das artfremde Eiweiß aufzufassen —, aber zu einer ernsteren Gesundheitsstörung kommt es, wenn der Impfstoff gut ist und die Impfungen lege artis ausgeführt werden, nicht.

Das Blutserum der Geimpften erreicht zwischen dem 10. und 24. Tage nach der Impfung die Höhe seiner Wirksamkeit. Während der bakterizide Titer des Serums ungeimpfter Menschen im Durchschnitt 0·2 ccm beträgt, genügt bei den Geimpften meist die Menge von 0·003 ccm des Serums, um ein Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Öse virulenter Cholerakultur zu schützen. Es besitzt also das Serum der Geimpften so hohe Schutzkraft, wie sie selbst dasjenige von Cholerarekonvaleszenten nicht immer aufweist.

Die Dauer der Immunität, die durch diese Schutzimpfung erzeugt wird, wird auf Grund der heutigen praktischen Erfahrungen auf etwa $\frac{1}{2}$ Jahr angenommen. Nach Ablauf dieser Zeit soll, wenn weitere Infektionsgefahr besteht, eine Nachimpfung vorgenommen werden, bei der jedoch nur eine einmalige Injektion von 1 ccm Impfstoff erforderlich ist. Diese Nachimpfungen sind nötigenfalls alle halbe Jahr zu wiederholen.

Über die Wirkung der Schutzimpfung mit abgetöteter Kultur liegen statistische Angaben vor, die ihre Erfolge außer Frage stellen.

Im japanischen Regierungsbezirk Hiogo wurden während der dortigen Epidemien im Jahre 1902 77 907 Personen geimpft. Von ihnen erkrankten an Cholera

47 ($= 0.06\%$), es starben 20 ($= 0.02\%$), während unter den 825 287 Nichtgeimpften 1152 ($= 0.13\%$) erkrankten und 863 (0.10%) starben. Besonders erwähnenswert ist dabei, daß alle Erkrankungen, die bei Geimpften auftraten, in die erste Zeit fielen, wo 2 mg injiziert wurden; als später 4 mg als Injektionsdosis verwendet wurden, kamen Erkrankungen unter Geimpften überhaupt nicht mehr zur Beobachtung. Weiterhin wird berichtet, daß die Erkrankungen unter den Geimpften wesentlich leichter verliefen als bei den Nichtgeimpften; die Mortalität betrug unter den ersteren 42.5% , unter den letzteren 75% .

In Rußland wurde das *Kollesche* Verfahren verschiedentlich in größerem Umfange angewandt und mit ihm ebenfalls ein zugunsten der Wirksamkeit der Schutzimpfung sprechendes Ergebnis erzielt. In Jekaterinoslaw wurden nach *Franschetti* 11178 Personen geimpft; unter ihnen kamen nur 8 Erkrankungen mit 1 Todesfall vor. In Astrachan unterzogen sich 4287 Personen der Impfung, davon 2156 zweimal; während unter letzteren keine Erkrankung vorkam, traten bei den einmal Geimpften 5 Todesfälle auf (mehrere wurden während der Inkubationszeit geimpft). In Petersburg wurden 1907/08 30 000 Personen geimpft, unter denen sich 12 Erkrankungen mit 4 Todesfällen ereigneten, während bei der nicht geimpften Zivilbevölkerung auf 10 000 Einwohner 68 Cholerafälle kamen. In Zarizyn wurde unter 590 Geimpften nur eine Erkrankung ($= 0.17\%$) festgestellt, während unter den Nichtgeimpften bei 80 000 Einwohnern 645 ($= 0.8\%$) Cholerafälle gezählt wurden.

Auch im Balkankriege 1912/13 wurden in allen Armeen, in denen geimpft wurde, günstige Erfolge erzielt. Ausführlichere Angaben besitzen wir allerdings nur aus der griechischen Armee. Wie Savas berichtet, wurden hier von im ganzen 114 803 Mann 92 224 2mal und 14 543 Mann 1mal geimpft. Von den 2mal Geimpften erkrankten an Cholera 0.70% , von den 1mal Geimpften 4.25% und von den Ungeimpften 9.29% . Die Mortalität unter den Erkrankten dieser 3 Gruppen stellte sich auf 10.2% , 12.2% und 27.5% .

Im Weltkriege hat sich die nach dem *Kolle-Pfeifferschen* Verfahren ausgeführte Choleraschutzimpfung bei den Armeen der Mittelmächte geradezu glänzend bewährt. Genaue statistische Angaben liegen noch nicht vor, aber nach dem Referat, das *Hoffmann* gelegentlich des Kongresses für innere Medizin im Mai 1916 zu Warschau erstattet hat, und nach dem übereinstimmenden Urteil aller beratenden Hygieniker und inneren Mediziner, die unsere auf dem östlichen Kriegsschauplatz kämpfenden Armeen begleiteten, unterliegt es gar keinem Zweifel, daß es den obligatorisch bei allen Heeresangehörigen durchgeführten und planmäßig wiederholten Schutzimpfungen in erster Linie zu danken ist, daß unsere Truppen von Choleraepidemien vollständig verschont blieben. Weite Gebiete des Kriegsschauplatzes waren hochgradig choleraverseucht und trotzdem schwankten die Erkrankungsziffern der auf ihnen vorrückenden Armeekorps nur zwischen 0.41 und 0.66% der monatlichen Kopfstärke. Daß es an Infektionsgelegenheiten nicht gefehlt hat, zeigten die immer wieder auftretenden Einzelfälle. Nicht jeder einzelne wird durch die Schutzimpfung vor der Erkrankung bewahrt, wohl aber wird die Entstehung von Epidemien verhindert. Mit Recht fragt *Hoffmann*: „Was wäre wohl ohne Choleraschutzimpfung mit einer Kompanie geschehen, die beim unaufhaltsamen Vormarsch, bei dem engen Zusammenleben, im engen Biwak oder in dürrtigen polnischen Bauernhäusern, bei den nicht zu schildernden äußeren Lebensbedingungen 6 oder 7 Choleraerkrankungen aufzuweisen hatte, in einer warmen Jahreszeit mit einer unsagbaren Fliegenplage, wo von nicht immer schnell vorübergehenden harmlosen Verdauungsstörungen wohl nicht ein einziger von uns verschont blieb!“ Aus einer österreichischen Armee hat *Kaup* Zahlen mitgeteilt, die den Einfluß der Impfungen auf den Ablauf

der Erkrankung erkennen lassen. Es starben von den trotz 2maliger Schutzimpfung an Cholera Erkrankten 15%, von den 1mal Geimpften 26%, von den Ungeimpften 39%. Ebenso wie im Feldheere hat die Schutzimpfung im Heimatsgebiet zur schnellen Eindämmung der Choleraepidemien außerordentlich viel beigetragen, die nach Einschleppung des Infektionsstoffes durch kriegsgefangene Russen in den deutschen und österreichischen Kriegsgefangenenlagern vielfach ausbrachen.

Was die Bedeutung der Cholerashutzimpfungen in der Praxis anbelangt, so haben wir für Friedensverhältnisse in den besprochenen allgemeinprophylaktischen Maßnahmen Mittel, die zur Eindämmung der einmal eingeschleppten Seuche im allgemeinen völlig genügen. Immerhin können aber jederzeit Situationen entstehen, in denen die Schutzimpfung, deren völlige Unschädlichkeit sicher bewiesen ist, unschätzbare Dienste leisten wird. Besonders ist bei größeren Epidemien die Immunisierung von Ärzten und Krankenwärtern dringend zu empfehlen. Für Kriegszeiten gilt für alle Kriegsschauplätze, auf denen die Cholera droht, die obligatorische Schutzimpfung aller Heeresangehörigen mit vollem Recht jetzt als unentbehrliches Mittel der Seuchenbekämpfung. Im Verein mit den altbewährten allgemeinhygienischen Maßnahmen verbürgt sie, daß die Truppen durch Choleraepidemien in ihrer Schlagfertigkeit nicht beeinträchtigt werden.

Zur klinischen Diagnose der Choleraerkrankung werden die **serumdiagnostischen Untersuchungsmethoden** wohl kaum jemals herangezogen werden. Der Nachweis der Infektionserreger gelingt hier dank dem Peptonwasseranreicherungsverfahren so rasch und sicher, daß bis zu dem Zeitpunkt, mit dem im Blute der Kranken die spezifischen Agglutinine nachweisbar werden, die Diagnose wohl stets durch Auffindung der Vibrionen gesichert sein wird. Aber zur Feststellung abgelaufener Fälle leistet die Prüfung des Serums mittelst der Agglutinationsreaktion oft sehr wertvolle Dienste. Das gleiche gilt auch betreffs der spezifischen Bakteriolyse.

Serum-
diagnostik.

An Bemühungen, ein **therapeutisch wirksames Choleraserum** herzustellen, hat es seit der Entdeckung des Choleravibrio nicht gefehlt, doch waren die Erfolge nur gering. Da der Choleravibrio, wie wir sahen, Giftstoffe, die in ihrer Wirkung etwa dem Diphtherietoxin vergleichbar wären, nicht produziert, kann man auch durch entsprechende Vorbehandlung an Tieren kein Serum erzeugen, das rein antitoxisch wirkt und dem *Ehrlich*'schen Gesetz der Multipla (s. S. 147) gehorcht, wie die mit echten löslichen Toxinen gewonnenen Sera.

Serum-
therapie.

Von den Choleraseris, die zur Behandlung der Cholerakranken empfohlen worden sind, seien zunächst die von *Metschnikoff*, *Roux* und *Taurelli-Salimbeni* genannt, die durch Vorbehandlung der Serumtiere mit den aus Cholerakulturen in Kollodiumsäcken gewonnenen, angeblich löslichen und sezernierten Toxinen hergestellt wurden. *Macfadyen* benutzte zur Immunisierung der Tiere Giftstoffe, die er durch Zertrümmerung der Vibrionenleiber bei der Temperatur der flüssigen Luft gewann. Er glaubte ein lösliches Toxin vor sich zu haben, hat aber zweifellos mit seiner Methode in wirksamer Weise nur die Endotoxine erschlossen. Das von ihm hergestellte Serum ist, wie *Carrière* und *Tomarkin* zeigten, daher vorwiegend anti-endotoxisch und natur-

gemäß nicht sehr hochwertig. Nach dem gleichen Prinzip wie *Salimbeni* haben *Brau* und *Denier* ein Choleraserum hergestellt. *Kraus* ging bei der Vorbehandlung der Tiere von den Giftstoffen der El Tor-Vibrionen aus, die er, wie früher (S. 299) erwähnt, als artverschieden vom *Cholera vibrio*, aber sehr nahe verwandt mit demselben ansieht. *Schurupoff* unterzog 1½—2tägige Cholera kulturen einer von ihm nicht näher beschriebenen Wirkung von Laugen und injizierte von dem auf diese Weise gewonnenen, für Meerschweinchen angeblich sehr giftigen Toxin Pferden intravenös steigende Dosen in Intervallen von 6—10 Tagen.

Untersuchungen, die unter *Kolles* Leitung von *Carrière* und *Tomarkin* ausgeführt wurden, ergaben, daß von verschiedenen Tieren (z. B. von Pferden und Ziegen) durch verschiedenartige langdauernde Immunisierung mit Cholera kulturen und deren Derivaten gewonnene Mischsera gegenüber der experimentell erzeugten Cholera peritonitis des Meerschweinchens wesentlich wirksamer waren, als nach den gewöhnlichen Verfahren gewonnene rein bakterizide Sera. Die Autoren sind auf Grund ihrer Tierversuche der Ansicht, daß in solchen Mischseris neben den bakteriolytischen und agglutinierenden Stoffen bis zu einem gewissen Grade anti-endotoxische und ferner komplementbindende Stoffe und Bakteriotropine vorhanden sind, die ihm größere Wirksamkeit verleihen.

Carrière und *Tomarkin* legen ebenso wie *Kolle* das Hauptgewicht auf die Tatsache, daß das Serum anti-endotoxisch wirkt, lassen aber die Frage offen, ob diese Wirkung auf Antitoxinen beruht oder giftzerstörenden Wirkungen zuzuschreiben ist, die das Serum durch Anregung von fermentativen Vorgängen mit Hilfe des Komplementes entfaltet. Sie haben daher für therapeutische Zwecke beim Menschen ein Serum hergestellt, das möglichst viele der bekannten Immunstoffe enthalten soll und durch langdauernde subkutane und intravenöse Vorbehandlung verschiedener Tierarten mit lebenden und abgetöteten *Cholera vibrio*en sowie mit den durch Aufschließung der Bakterienzellen erhaltenen intrazellulären Substanzen gewonnen wird.

Über die Wirksamkeit der einzelnen Sera beim Menschen sind während der russischen Epidemien in den Jahren 1908 und 1909 größere Erfahrungen gesammelt worden. Hierbei hat sich zunächst gezeigt, daß auch große Dosen des Choleraserums niemals ernstere oder bleibende Schädigungen bei den Behandelten hervorgerufen haben, selbst wenn deren Nierentätigkeit völlig darniederlag. Die früher auf Grund theoretischer Erwägungen vertretene Ansicht, daß die stärker bakterizid wirkenden Sera eine infolge massenhaften Absterbens der Vibrionen plötzlich eintretende Giftüberlastung des Körpers bedingen müßten, hat sich nicht bestätigt. Während nach Ansicht der Kliniker das *Salimbenische* und das *Kraussche* Serum versagt haben, ist die Anwendung des *Schurupoffschen*, noch mehr aber des *Berner Serums* (*Carrière* und *Tomarkin*) von unverkennbarem Erfolg gewesen. Das Serum soll möglichst frühzeitig in Dosen von 50—100 ccm, mit Kochsalzlösung verdünnt, subkutan und intravenös injiziert werden; gleichzeitig sind subkutan Kochsalzinfusionen und nötigenfalls Herztonika anzuwenden. Wie nach Erfahrungen des Obuchow-Spitals v. *Stühlern*, *Tuschinski* u. a. mitteilen, wurde nach den Seruminjektionen häufig eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens beobachtet, der Verlauf der Krankheit wurde abgekürzt. Von 149 Cholera kranken, die ein sehr schweres Krankheitsbild mit exquisitem Stadium algidum boten und in der erwähnten Weise mit Serum behandelt wurden, starben 56, während 25 Fälle mittelschwerer Cholera und 13 Fälle, die beim ersten ausgesprochenen Anfall in Behandlung kamen, sämtlich zur Heilung führten. Die Gesamtmortalität dieser 187 Fälle betrug demnach 29·9%.

Wenn auch die Versuchsreihen bisher nur klein sind, so lassen doch die mitgeteilten Erfahrungen die frühzeitige Anwendung eines rationell hergestellten und bei Prüfung im Tierversuch wirksam befundenen Choleraserums beim Kranken durchaus geboten erscheinen. Mög-

lichst zahlreiche und genaue Beobachtungen über die Wirkung der Serumtherapie werden auch für die weiteren Bemühungen nach Verbesserung der Serumgewinnung fruchtbringend sein.

Auch die nichtspezifische Therapie ist vervollkommenet worden. Namentlich ist die hypertonische Kochsalzlösung für die Therapie der Cholera sehr empfohlen worden. Rogers verwendet eine 1·35—1·36proz. Lösung. Bei kollabierten Cholerakranken und solchen, die einen Blutdruck unter 70 mm Quecksilber haben, wird die hypertonische Lösung bis zur Erzielung eines normalen Blutdruckes infundiert.

*Sonstige
therapeu-
tische Maß-
nahmen.*

Die Kranken erhalten in den ersten Tagen keine Nahrung, sondern Mineralwasser als Getränk und Permanganatlösung (0·06—0·36 Kaliumpermanganat auf 500·0 Wasser), die entgiftend wirken soll. *Rogers* hat die Erfolge seiner Therapie statistisch erläutert. Seine Tabelle sei hier wiedergegeben:

Zeit	Therapie	Zahl der Fälle	Mortal. in Proz.
1895—1905	Physiol. NaCl-Lsg. rekt. u. subkut.	1243	59
1906	" " intravenös	112	51·9
1907	wie " 1895—1905	158	59·5
1908—1909	Hypert. NaCl-Lsg. intravenös	294	32·6
August 1909 bis Juli 1910	{ " " " und " Permangan. innerlich	103	23·3

Wenngleich diese Angaben von *Rogers* noch ausführlicher Bestätigung bedürfen, so sind sie doch aus theoretischen Gründen beachtenswert und müssen in größtem Umfange nachgeprüft werden.

Weiter seien hier noch die Tierkohlespülungen und die von *Uftjushaninow* vorgeschlagene Behandlung der Cholera mit Jod erwähnt; das Jod soll nur die Virulenz der Vibrionen abschwächen, die Vibrionen dagegen nicht abtöten. Von 425 Cholerakranken behandelte *Uftjushaninow* 82 Fälle mit Natr. jod. (3stdl. je 1·0 der 7proz. Lösung). Es starben 25·6%, von den unbehandelten dagegen 46%. Es war also die Mortalität bei den mit Jod behandelten Fällen um 20·4% geringer.

Literatur.

- R. Koch*, Deutsche med. Wochenschr., 1883, 1884 und 1885. — Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 15.
- Koch und Gaffky*, Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Cholera im Jahre 1883 nach Ägypten und Indien entsandten Kommission. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 3 (1887). — Das Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche während der Jahre 1893 und 1894. Ebenda, Bd. 11 und 12.
- Kolle und Schürmann*, Cholera asiatica. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. 2. Auflage, Bd. 4, 1911/12.
- Hetsch*, Cholera-Immunität. Ebenda, Bd. 4, 1912.
- Kolle*, Deutsche med. Wochenschr., 1897. — Über den jetzigen Stand der Cholera-diagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11. — Zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr., 1909.
- Kirchner*, Die Cholera des Jahres 1905 in Preußen. Klin. Jahrb., Bd. 16.
- Pfeiffer*, Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 11. — Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 18, 19 und 20. — Die Verbreitung der Cholera durch sogenannte „Dauerausscheider“ und „Bazillenträger“. Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
- Kolle und Meinicke*, Untersuchungen an den in El Tor isolierten Vibrionenkulturen. Klin. Jahrb., Bd. 15.
- Pfeiffer und Wassermann*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 14.
- Issaëff und Kolle*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 18.
- Gruber und Durham*, Münchener med. Wochenschr., 1896.
- Metschnikoff, Roux, Taurilli-Salimbeni*, Annales de l'Institut Pasteur, 1896, Bd. 10.
- Voges*, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 19, 1896.
- Schottelius*, Deutsche med. Wochenschr., 1885.
- Carrière und Tomarkin*, Experimentelle Studien zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 4, 1909.

- v. Stühlern, Die Behandlung Cholerakranker mit *Schurupoff's* Heilserum. Russky Wratsch, 1909. — Die Cholera indica in St. Petersburg 1908/09. Med. Klinik, 1909.
- R. Kraus, Toxine des Choleravibrio und anderer Vibrionen. — Antitoxine gegen diese. Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforschung von Kraus u. Levaditi, Bd. 1 u. 2. Jena, G. Fischer, 1908—1909. — Zentralbl. f. Bakteriologie, 1906 und 1907.
- Bandi, Riv. crit. di clinica med., XI, 1910.
- Pergola, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 59.
- Schürmann und Abelin, Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern, 7. Heft, 1912.
- Esch, Deutsche med. Wochenschr., 1910.
- Baerthlein, Berliner klin. Wochenschr., 1911.
- Bocchia, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 60.
- Ottolenghi, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 58.
- Dieudonné, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 52.
- Kraus, Zia, Zubrzicky, Wiener klin. Wochenschr., 1911.
- Hoffmann, Schutz des Heeres gegen Cholera. Verhandl. des Kongr. f. innere Medizin zu Warschau 1916. Wiesbaden, J. F. Bergmann.
- Ungermann, Zur Technik der Impfstoffbereitung. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 50, 1917.
- O. Adler, Die Behandlung der Cholera asiatica im Felde. Wiener klin. Wochenschrift, 1916.
-

17. VORLESUNG.

Typhus abdominalis.

Der Abdominaltyphus war schon im Altertum bekannt und weit verbreitet. Unter dem Namen Typhus wurde jedoch nicht allein die spezifische, nach unseren heutigen Kenntnissen scharf abgrenzbare Infektionskrankheit verstanden, sondern bis in die zweite Hälfte des letzten Jahrhunderts hat man eine große Gruppe von Krankheiten darunter zusammengefaßt, die mit auffallender und längerer Störung des Bewußtseins verknüpft sind (τύφος = Dunst, Nebel). Erst sehr spät gelang es der fortschreitenden klinischen und pathologisch-anatomischen Wissenschaft, allmählich die einzelnen Krankheitsformen, die von dem Abdominaltyphus zu trennen sind, und unter denen septische Erkrankungen, Flecktyphus und Rückfallfieber die größten Schwierigkeiten für die Differenzierung boten, auszuscheiden.

Geschichtliches.

Bezüglich der Ätiologie herrschten zunächst die mannigfachsten Anschauungen. Vornehmlich wurde die Entstehung des Typhus auf miasmatische Einflüsse zurückgeführt, auf Vergiftungen durch schädliche Gase, die bei der Zersetzung organischen Materials, namentlich menschlicher Entleerungen, entstehen sollten. Boden und Luft spielten bei diesen durch umfangreiches Beobachtungsmaterial anscheinend gestützten Hypothesen eine große Rolle; dem Trinkwasser wurde nur für besondere Fälle, wenn es mit zersetzten Fäzes verunreinigt war, eine immerhin untergeordnete Bedeutung zuerkannt. Bekanntlich haben sich derartige Boden- und Lufttheorien bei einigen Ärzten, wenn auch an die modernen Erfahrungen angepaßt, bis in die neuere Zeit erhalten, und auch heute sind sie leider noch nicht ganz verschwunden.

Die Annahme, daß der Typhus durch ein contagium vivum verursacht und durch unmittelbare oder mittelbare Übertragung vom Kranken aus verbreitet würde, tauchte im Gegensatz zur Zersetzungstheorie schon etwa um die Mitte des letzten Jahrhunderts auf, allein auch für die Verbreitung dieses Contagiums wurden Luft und Boden angeschuldigt. Erst dem Engländer *Budd* (1856) war es vorbehalten, für die Entstehung und Verbreitung des Typhus Grundsätze aufzustellen, die den heute gültigen Anschauungen annähernd entsprechen. Er leugnete vor allem die Möglichkeit, daß die Krankheit aus Fäulnisprozessen organischer Stoffe auf und im Boden spontan entstehen könnte, und stellte den Satz auf, daß jeder neue Krankheitsfall auf einen gleichartigen Fall zurückzuführen sei. Nicht Zersetzung irgendwelcher Fäkalien, sondern stets nur die Ausleerungen Typhuskranker seien die Ursachen neuer Fälle, und durch Unschädlichmachung der das spezifische Gift enthaltenden Fäzes müsse sich die Krankheit unterdrücken lassen.

Trotz dieser für die damalige Zeit auffallend genau präzisierten Beobachtungen brachten die nächsten Dezennien keine nennenswerten Fortschritte, weil die gegen-
teiligen, unter dem Einflusse v. *Pettenkofers* weitverbreiteten Theorien die Forschung immer wieder in falsche Bahnen lenkten. Große Mühe wurde darauf verwendet, die Rolle des Bodens für die Vermehrung des Typhusgiftes zu studieren. Es wurde auf Grund umfangreicher epidemiologischer Beobachtungen angenommen, daß das Typhusgift im Boden einen Reifungsprozeß durchmachen müsse, ehe es für den Menschen infektiös werde, und daß es dann, namentlich bei Aufwühlung des Erdbodens gelegentlich größerer Erdarbeiten, an die Oberfläche gelange und durch die Luft, seltener durch das Wasser auf den Menschen übertragen würde. Diese lokalistische Theorie, die in *Buhl* und v. *Pettenkofer* ihre berühmtesten Verfechter fand, war bis zum Ende der achtziger Jahre die herrschende; sie fand ihren Höhepunkt und Ab-

schluß in der auf großen statistischen Erhebungen aufgebauten Lehre von dem Einfluß des Grundwasserstandes auf die Verbreitung des Typhus.

Die neue Ära unserer jetzigen Kenntnisse über die Ätiologie des Abdominaltyphus und damit auch der auf ihnen basierenden exakten Forschungen über die Verbreitungsweise begann mit der Entdeckung des Typhusbazillus, die in das Jahr 1880 fällt. *Eberth* sah die Bazillen zuerst in den Mesenterialdrüsen und in der Milz von Typhusleichen. Fast gleichzeitig fand sie *R. Koch*, der sie auch in Schnitten durch Darmwand, Milz, Leber und Niere nachwies und zuerst genau abbildete. Ein eingehenderes Studium war jedoch erst möglich, als es *Gaffky* gelang, die Erreger zu isolieren und Reinkulturen anzulegen. *Gaffky* hat auch das Verdienst, über die Verteilung der vielfach als *Eberth-Gaffkysche* Bazillen bezeichneten Typhuserreger im erkrankten Körper, über ihr ständiges Vorkommen bei allen Typhusfällen und über das Fehlen bei anderweitigen Erkrankungen exakte und umfangreiche Beobachtungen angestellt zu haben, auf denen dann weitere Studien über das Wesen der Krankheit, die Heilung, Immunisierung und Bekämpfung aufgebaut werden konnten.

Der Typhus-
bazillus.
Morphologie.

Der Typhusbazillus ist ein 1—2 μ langes, plumpes Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Auf künstlichen Nährböden, namentlich auf Gelatine und auf der Kartoffel wächst er häufig zu längeren Fäden aus. Von den ihm nahestehenden Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe ist der Typhusbazillus durch seine Form nicht zu unterscheiden, wenn er im allgemeinen vielleicht auch zierlicher ist als die anderen Mikroorganismen dieser Gruppe. Sporen bildet der Typhusbazillus nicht. Er besitzt eine größere Anzahl (meist 10—12) welliger Geißeln, die rings um den Bakterienleib angeordnet sind (Fig. 66). Die gebräuchlichen Anilinfarben nimmt der Bazillus leicht an, nach der *Gramschen* Methode wird er entfärbt.

Den Geißeln verdankt der Typhusbazillus eine lebhaftere Beweglichkeit, die allerdings nur bei jungen Kulturen und ferner nur dann deutlich in Erscheinung tritt, wenn die Kultur auf einem gut zusagenden Nährboden, vor allem in Bouillon, gewachsen ist. Die Prüfung der Beweglichkeit ist bei der Untersuchung einer verdächtigen Kultur sehr wertvoll, gestattet an sich aber keine sicheren differentialdiagnostischen Schlüsse.

Das typische Bacterium coli ist unbeweglich oder zeigt wenigstens eine äußerst träge Eigenbewegung. Es gibt aber eine große Anzahl sogenannter atypischer Colistämme, die eine ziemlich lebhaftere Beweglichkeit aufweisen. Auch den Paratyphusbazillen, dem *Bac. enteritidis Gärtner*, dem *Bact. faecalis alcaligenes* und anderen typhusähnlichen Stäbchen gegenüber unterscheidet sich der Typhusbazillus in seiner Beweglichkeit nicht deutlich. Zudem kommt es vor, daß frisch aus dem Körper gezüchtete Typhusbazillen zunächst wenig oder gar nicht beweglich sind, bis sie mehrfach auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet wurden.

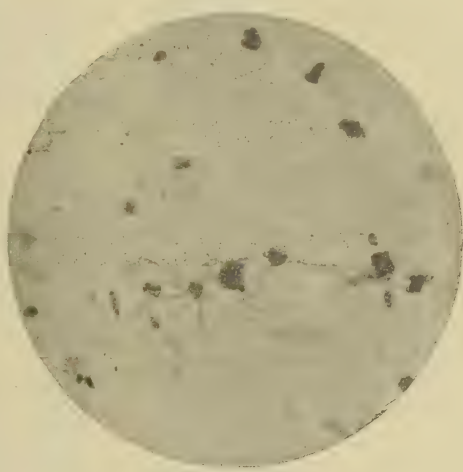
Kulturelles
Verhalten.

Der Typhusbazillus entwickelt sich gut auf den meisten gebräuchlichen Nährböden, falls deren Reaktion nicht zu stark alkalisch oder zu stark sauer ist. Das Wachstum auf Agar bietet im Vergleich zu anderen, dem *Eberth-Gaffkyschen* Bazillus ähnlichen Bakterien wenig Charakteristisches; die Oberflächenkolonien pflegen allerdings meist kleiner und zarter zu sein, als gleichaltrige Kolonien des Bacterium coli commune. Auf der Oberfläche der Gelatineplatte wächst der Bazillus meist zu zarten, durchscheinenden Kolonien aus, die sogenannte „Wein-

blattform“ zeigen. Sie bestehen aus einem dunkleren Zentrum, den „Nabel“, und einem durchsichtigen, außen gezackten oder wellenförmigen Rand, zu dem sich von der Mitte der Kolonie Blattrippen ähnliche Stränge hinziehen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Gelatinekolonien von der beschriebenen Form sind stets als typhusverdächtig anzusehen, immerhin aber ist dieses kulturelle Verhalten nicht absolut charakteristisch für Typhusbazillen, denn es kommt auch bei anderen Bakterienarten mitunter zur Bildung derartiger Kolonien, und andererseits nehmen auch nicht alle oberflächlichen Typhuskolonien jene Form an. Es spielen hier auch geringe Verschiedenheiten in der Zusammensetzung des Nährbodens eine bedeutungsvolle Rolle.

Auf der Oberfläche der Kartoffel wächst der Bazillus unter Bildung eines zarten, unsichtbaren Häutchens, dessen man erst bei der Berührung mit der Platinnadel gewahr wird. Das Bacterium coli dagegen bildet einen grauen oder braunen, dicken Belag. Auch das Wachstum des Typhusbazillus auf der Kartoffel ist nicht immer gleichartig, sondern es kommen Kartoffelsorten vor, auf denen ein durchaus coliähnliches Wachstum eintritt; es handelt sich hier anscheinend um Sorten, deren Fleisch nicht die gewöhnliche leicht saure, sondern eine alkalische Reaktion gibt. Bouillon wird durch das Wachstum des Typhusbazillus gleichmäßig getrübt.

Fig. 66.



Typhusbazillen bei Geißelfärbung.

Die große Menge der speziell für die Typhusdiagnose empfohlenen Kulturmethoden kann hier nicht vollständig besprochen werden. Auf einige wichtigere „Spezialnährböden“ wird später bei Besprechung der Fäzesuntersuchung (S. 330) eingegangen werden. Ebenso soll die Unterscheidung des Typhusbazillus von den ihm nahestehenden, im Darminhalt vorkommenden Bakterien im wesentlichen den folgenden Kapiteln vorbehalten werden. Hier seien zunächst nur diejenigen kulturellen Verfahren erwähnt, die allseits anerkannte differentialdiagnostische Merkmale für den Typhusbazillus bieten. Dahin gehören:

1. Die Lackmusmolke nach *Petruschky* (s. Anhang). Die meisten Coli-Arten des Darmes rufen in dieser Molke beim Wachstum eine leichte, milchige Trübung und durch die Produktion von Säuren eine ziemlich intensive rote Färbung hervor, während der Typhusbazillus nur eine ganz geringe Verfärbung des violetten Tones in den roten bewirkt, die Molke sonst aber klar läßt (Taf. 19, Fig. 1).

Wichtig ist namentlich, daß verschiedene Bakterienarten, die im Darmsunder Menschen, aber auch speziell in Typhusstühlen häufig beobachtet werden, die sogenannten Alkalibildner (*Bac. faecalis alcaligenes* u. m. a.), mittelst Wachstums in Lackmusmolke leicht differenziert werden können. Diese Alkalibildner, die

ebenso wie der Typhusbazillus außerordentlich lebhaft beweglich sind, färben die Lackmusmolke infolge der Produktion von Alkali stark blau.

Wenn man das Verhalten eines typhusverdächtigen Bazillus in Lackmusmolke prüfen will, muß man stets Kontrollen mit erwiesenermaßen echten Typhusstämmen und echten *Bact. coli*-Stämmen ansetzen. Natürlich muß in alle Röhren möglichst die gleiche Menge Kulturmateriel eingesetzt werden. Den Ausfall der Reaktion soll man durch Vergleich mit einem unbeimpften Röhrchen, das gleichfalls im Brutschrank bei 37° C gehalten wurde, nach 24 Stunden, höchstens noch nach 48 Stunden prüfen, weil in späterer Zeit vielfach wieder eine Änderung des Farbtones („Umschlagen“ der Reaktion) eintritt, die durch Zersetzung bedingt wird.

2. Die Gärungsprobe. In traubenzuckerhaltigen Nährböden bildet der Typhusbazillus selbst nach mehrtägigem Wachstum kein Gas, während die meisten Coliarten in solchen schon nach 24stündigem Wachstum eine intensivere Gasentwicklung herbeiführen. Am deutlichsten tritt der Ausfall dieser Probe bei Verwendung 2proz. Traubenzuckerbouillon in Gärungskölbchen in Erscheinung.

3. Indolbildung. Beim Wachstum in Bouillon oder Peptonlösung bilden die Typhusbazillen selbst nach mehrtägigem Wachstum keine Spur von Indol, während fast alle Colistämme Indol erzeugen.

Man prüft eine Kultur auf Indol in der Weise, daß man zu einem Röhrchen von 10 *ccm* Inhalt $\frac{1}{2}$ —1 *ccm* einer 0.02 proz. Kaliumnitritlösung und nach Durchschütteln der Flüssigkeit einige Tropfen chemisch reiner konzentrierter Schwefelsäure zufügt. Noch empfindlicher ist das von Ehrlich angegebene folgende Verfahren: Man setzt zu 10 *ccm* flüssiger Kultur zunächst 5 *ccm* einer Lösung, die 4 g Paradimethylamidobenzaldehyd und 380 g 96proz. Alkohol enthält, dann 5 *ccm* einer gesättigten wässerigen Lösung von Kaliumpersulfat und schüttelt gut durch. Ist Indol vorhanden, so färbt sich die Flüssigkeit rot. Oft ist diese Rotfärbung sehr schwach; man kann sie dadurch deutlicher machen, daß man den sich bildenden roten Farbstoff, das Nitrosoindol, durch Amylalkohol ausschüttelt.

4. Wachstum in Milch. In Milch vermehrt sich der Typhusbazillus nur sehr langsam. Er ruft in ihr keine Gerinnung hervor, während die meisten Coliarten schon nach 24—48 Stunden Koagulation bewirken.

5. Neutralrotagar nach Rothberger, modifiziert nach Scheffler (s. Anhang). Dieser Nährboden hat sich wegen der sinnfälligen Unterschiede, die schon nach 24stündigem Wachstum zwischen dem Typhusbazillus und einer großen Anzahl typhusähnlicher Bakterien deutlich ausgesprochen sind, überall eingebürgert. Wenn man in Röhrchen mit verflüssigtem und auf etwa 40° C wieder abgekühltem Neutralrotagar Typhusbazillen einsät und gleichmäßig verteilt, verändern diese während eines 24stündigen Wachstums die Farbe des Agars nicht, während *Bacterium coli* und der Typus B des Paratyphusbazillus Entfärbung und Fluoreszenz bewirken und außerdem durch Gasbildung die Agarsäule zersprengen (Taf. 19, Fig. 4 u. 6). Auch dieser Nährboden ermöglicht jedoch nicht die Unterscheidung des Typhusbazillus von allen anderen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe. Der *Bacillus faecalis alcaligenes*, der Ruhrbazillus u. a. m. wachsen auf ihm ebenso wie der Eberth-Gaffkysche Bazillus.

6. Lackmus-Milchzucker-Agar nach v. Drigalski und Conradi (s. Anhang), der ausschließlich in Form von Platten verwendet und durch Verreiben des Untersuchungsmaterials auf deren Oberfläche beimpft wird. Wenn man auf diesem Nährboden durch fraktionierte Aus-

saat isolierte Kolonien der einzelnen Bakterienarten erzielt hat, bieten sich schon nach 12—24 Stunden folgende Unterschiede: Die Kolonien der gewöhnlichen Coliarten haben infolge der Säurebildung in ihrer Umgebung den blauen Nährboden deutlich gerötet (Taf. 20, Fig. 2), die Kolonien des Typhusbazillus dagegen, die außerdem in der Regel zarter und durchscheinender, meist auch kleiner sind als die Colikolonien, haben die Farbe des Agars unverändert gelassen (Taf. 20, Fig. 1).

Wenngleich auch andere Bakterienarten, beispielsweise der *Bac. faecalis alcaligenes*, der *Proteus*bazillus u. a. m., auf derartigen Platten ebenso wachsen wie der Typhusbazillus, so ist doch für die praktische Typhusdiagnostik schon viel gewonnen, wenn man aus dem Bakteriengemisch schnell und sicher die Colikolonien ausschalten kann. Der Lackmus-Milchzucker-Agar erfreut sich daher mit Recht einer großen Beliebtheit. Der Kristallviolettzusatz wurde diesem Nährboden gegeben, um dadurch ein Zurückdrängen der gewöhnlichen Fäzesbakterien zu bewirken und somit eine Überwucherung des Typhusbazillus, der durch das Kristallviolett nicht wesentlich geschädigt wird, zu verhüten.

7. Lackmus-Nutrose-Milchzucker-Lösung nach *Barsiekow* (s. Anhang) wird durch den Typhusbazillus nicht verändert, während eine große Anzahl typhusähnlicher Bakterien in ihr Säurebildung, eventuell auch Koagulation des Nutrose-Kaseins hervorruft.

8. In Lackmus-Nutrose-Traubenzucker-Lösung nach *Barsiekow* (s. Anhang) ruft dagegen auch der Typhusbazillus Säurebildung und Koagulation hervor.

9. Auf Fuchsin-Agar nach *Endo* (s. Anhang) wächst der Typhusbazillus und ebenso allerdings eine große Anzahl ihm nahestehender Arten farblos, während die Kolonien des *Bacterium coli commune* sich durch einen roten Hof und die leuchtend rote Färbung ihres Zentrums sofort deutlich erkennen lassen (Taf. 21, Fig. 1).

Für die praktische Typhusdiagnose ist dieser Nährboden sehr zu empfehlen. Er ist nicht unwesentlich billiger als der Lackmus-Milchzuckeragar und sehr viel leichter herzustellen. Das Auffinden der Typhuskeime auf ihm ist nicht so ermüdend, weil weniger Fäzeskeime wachsen als auf den Bauplatten. Ein weiterer Vorteil ist der, daß eine sichere und schnelle Erkennung der Typhuskolonien hier auch bei künstlichem Licht möglich ist.

Wenn wir nun die Leistungsfähigkeit der einzelnen soeben besprochenen kulturellen Differenzierungsmittel näher betrachten, so ist zu bedenken, daß keines von ihnen, für sich allein genommen, maßgebend für die Diagnose sein kann. Die typischen Colibakterien lassen sich zwar leicht von Typhusbazillen trennen, aber es gelingt dies nicht bei einer sehr großen Anzahl atypischer Varietäten jener großen Bakteriengruppe. Die einzelnen Formen dieser „typhusähnlichen“ Bakterien, die uns namentlich bei Stuhluntersuchungen überall begegnen, haben bald dieses, bald jenes Kennzeichen mit dem Typhusbazillus gemeinsam und stehen in bezug auf ihre chemischen Wirkungen und ihre morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten in allen nur denkbaren Kombinationen zwischen letzteren und dem typischen *Bacterium coli commune*. Es muß also zu einer einwandfreien kulturellen Differenzierung eine größere Zahl von Proben herangezogen werden, deren jeder einzelnen immer nur insofern eine Bedeutung zukommt, als ihr Nichtbestehen die Diagnose „Typhusbazillus“ ausschließt, während ihr positiver Ausfall für sich allein niemals zu einem bejahenden Urteil berechtigt.

Wenn wir nochmals diejenigen Anforderungen kurz zusammenstellen wollen, die eine Typhuskultur unbedingt erfüllen muß, und die für die Stellung einer kulturellen Differentialdiagnose heute wohl allgemein anerkannt sind, so wären dies folgende:

Der Typhusbazillus soll

1. eine größere Zahl peritricher Geißeln besitzen und in gut zusagenden Nährmedien im allgemeinen lebhaft beweglich sein;
2. er soll sich nach *Gram* entfärben und darf
3. in Peptonwasser oder Bouillon kein Indol,
4. in Traubenzuckerbouillon kein Gas bilden;
5. Lackmusmolke soll er nur in geringem Grade röten und nicht wesentlich trüben;
6. Stichkulturen in Neutralrotagar sollen die Farbe des Nährbodens nicht verändern;
7. die Oberflächenkolonien auf Lackmus-Milchzuckeragar müssen ziemlich klar durchscheinende, tautropfenähnliche Gebilde darstellen, die, an sich farblos, die blaue Farbe des Agars in ihrer Umgebung unverändert lassen;
8. in Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung soll Säurebildung und Gerinnung, in Lackmus-Nutrose-Milchzuckerlösung keine Veränderung eintreten;
9. das Verhalten der verdächtigen Kultur auf Gelatine und auf der Kartoffel wird zweckmäßig mit demjenigen einer als einwandfrei bekannten Kontrolltyphuskultur verglichen, was übrigens stets auch für die Anstellung der anderen erwähnten Proben empfehlenswert ist.

Als Ergänzung der kulturellen Differenzierung und gleichsam als Schlußstein der Diagnose ist zur einwandfreien Identifizierung einer verdächtigen Kultur stets die Agglutinationsreaktion anzustellen, und zwar in der gleichen Weise, wie es früher im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ beschrieben wurde. Auch der *Pfeiffersche* Versuch ermöglicht oft eine sichere Entscheidung. Wir werden darauf später zurückkommen.

Resistenz.

Die **Resistenz** des Typhusbazillus außerhalb des menschlichen Körpers ist nicht unbeträchtlich; besonders wenn er vor Licht und Austrocknung geschützt ist, vermag er sich längere Zeit lebensfähig zu erhalten. Gegen Desinfektionsmittel ist er ziemlich widerstandsfähig: 1prom. Sublimat- und 5proz. Karbollösung müssen etwa $\frac{1}{2}$ Stunde einwirken, um eine sichere Abtötung zu garantieren. Auch gegen hohe Temperaturen ist die Resistenz ziemlich groß, man muß Kulturaufschwemmungen mindestens 1 Stunde auf 60° erhitzen, wenn eine Vernichtung der Bakterien erreicht werden soll. Kälte dagegen verträgt der Typhusbazillus gut; in Eis hält er sich mehrere Monate in infektiösem Zustande. Im natürlichen Wasser geht er verhältnismäßig schnell zugrunde, weniger aus Mangel an Nährstoffen, als unter der Einwirkung anderer Wasserbakterien und Protozoen (Flagellaten). Im Schlamm von Brunnen und Teichen aber ist die Möglichkeit eines Fortlebens häufig wohl für längere Zeit gegeben. In sterilisiertem

Wasser hat man Typhuserreger oft mehrere Monate lebensfähig erhalten können. Erwähnenswert ist ferner, daß die Lebensdauer der Bazillen im Inhalt von Abortgruben und im Dünger ebenfalls mehrere Wochen betragen kann, ebenso unter besonders günstigen Umständen auch in der mit infektiösem Abortinhalt gedüngten Erde. Die Fäulniskeime führen also keineswegs immer zu einer schnellen Überwucherung und Vernichtung des Typhusbazillus.

Für manche epidemiologische Fragen wichtig ist die Kenntnis der Haltbarkeit der Typhusbazillen auf Nahrungs- und Genußmitteln. Nach den von *Bindseil* hierüber angestellten Untersuchungen muß man annehmen, daß z. B. in Fettarten, Butter, Margarine usw. ihre Lebensfähigkeit bis zu 26 Tagen, in ausgereiftem Käse durchschnittlich 10—14 Tage, an rohem Rindfleisch bis zu 12 Tagen, an Speck 80 bis 85 Tage, in Bier 2—4 Tage beträgt. An Obst und Rohgemüse halten sich Typhusbazillen so lange, bis diese Waren für den menschlichen Genuß als völlig verdorben zu bezeichnen sind.

Die **Pathogenität der Typhusbazillen für Versuchstiere** ist ziemlich gering. Durch die dem natürlichen, beim Menschen vorkommenden Infektionsmodus entsprechende Infektion per os ist es bisher nicht gelungen, Tiere mit Typhus tödlich zu infizieren. Auch der anderweitigen experimentellen Infektion setzen die meisten Versuchstiere einen nicht unbeträchtlichen Widerstand entgegen. So gelingt es vom subkutanen Gewebe aus in der Regel erst bei Anwendung sehr großer Bakterienmengen, bei Versuchstieren eine krankmachende oder tödliche Wirkung hervorzurufen. Aber immerhin vermögen sich die Typhusbazillen im Tierkörper, wenn auch nur in beschränktem Grade, zu vermehren und sind somit als in gewissem Sinne auch für Tiere pathogen zu bezeichnen. Tiere, denen große Mengen Typhusbazillen intravenös eingespritzt wurden oder die mit dem Futter solche aufnahmen, können längere Zeit die Erreger mit ihren Darmabgängen ausscheiden, intravenös infizierte Tiere nach den Angaben *Scordos* auch mit der Milch. Ratten gehen, wie *Joetten* zeigte, nach der Verfütterung von Typhusbazillen zum Teil zugrunde und weisen dann starke katarrhalische Veränderungen des Dünndarms bei Typhusbazillenbefund auf.

*Tier-
pathogenität ät.*

Ebenso wie bei der menschlichen Typhuserkrankung die beim Zerfall der Typhusbazillen im Körper freiwerdenden Gifte das Krankheitsbild bedingen, erfolgt auch die Erkrankung und der Tod der Versuchstiere wesentlich durch Vergiftung mit Endotoxinen.

Die **Virulenz** der einzelnen aus dem Typhuskranken Menschen oder der Typhusleiche frisch isolierten Typhuskulturen ist großen Schwankungen unterworfen. Als die geeignetste Tierart für die Virulenzbestimmung ist das Meerschweinchen anzusehen, als die geeignetste Infektionsart die intraperitoneale Injektion. Als Durchschnittswert der Virulenz frischer Stämme kann angenommen werden, daß $\frac{1}{10}$ Öse 18stündiger Agarkulturmasse Meerschweinchen innerhalb 12—24 Stunden bei intraperitonealer Einverleibung zu töten vermag. Es gibt aber einerseits Stämme, deren Dosis letalis minima erst bei $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Öse liegt, und andererseits solche, die schon bei Injektion von $\frac{1}{100}$ Öse tödlich wirken. Wenn die Dosis letalis minima überschritten ist, findet eine starke Vermehrung der Typhusbazillen im Peritonealsaft der Tiere statt. In das Blut dringen sie nur dann in größeren Mengen ein, wenn der Prozeß zum Tode führt; sie sind dann bei den gestorbenen Tieren,

Virulenz.

außer im Peritonealsekret, im Blute und in den Organen durch Kultur und mikroskopisches Präparat nachzuweisen.

Gift-
bildung.

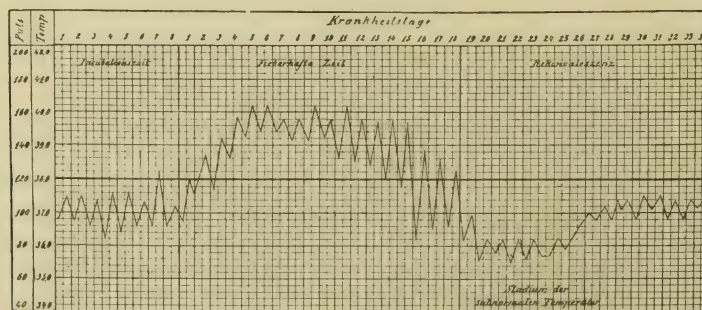
Die Giftstoffe der Typhusbazillen sind in den Bakterienleibern enthalten und verhalten sich wie die Endotoxine der Cholera vibrien. Extrazelluläre Gifte, die ähnlich wie das Diphtheriegift sezerniert werden und in die Kulturfiltrate übertreten, lassen sich in nennenswerten Mengen nicht nachweisen.

Über Typhustoxine, denen ein antigener Charakter zugesprochen werden mußte, haben namentlich *Chantemesse*, *Besredka*, *Macfadyen*, *Kraus* und *v. Stenitzer*, *Gottstein* und *Matthes* sowie *Lüdke* berichtet. Sie werden aus großen Bakterienmassen teils durch Verreiben in flüssiger Luft (*Macfadyen*), teils unter Verwendung besonders geeigneter Stämme und Nährböden aus Kulturfiltraten (*Kraus* und *v. Stenitzer*) oder durch Pepsin-Salzsäuredigestion gewonnen, sind nach den Angaben der Autoren sehr labil und nehmen bei Licht- und Luftzutritt in flüssigem Zustand schnell an Wirksamkeit ab. Die Giftausbeute ist sehr gering, man hat sie nicht derart in der Hand, wie z. B. die Gewinnung eines Diphtherie- oder Tetanusgiftes. Im Tierversuch wirken diese Gifte ziemlich unregelmäßig toxisch in ähnlicher Weise wie die Giftstoffe, die sich auch aus Kulturen anderer Bakterien, sogar von Saprophyten gewinnen lassen. Durch subkutane, intramuskuläre oder auch intravenöse Vorbehandlung können größere Tiere, namentlich Ziegen, gegen sie immunisiert werden. Ihr Serum weist dann neben bakteriolytischen auch antitoxische Eigenschaften gegen jene Gifte auf. Daß es sich hier aber nicht um typische Antitoxinwirkungen handelt, wie wir sie beispielsweise beim Diphtherieantitoxin nachweisen können, ist durch die sorgfältigen Untersuchungen von *Pfeiffer* und *Bessau* bewiesen worden. Es zeigte sich, daß selbst größere Serumdosen eine vollständige Entgiftung der Typhusbazillen nicht erreichen können und daß in keiner Weise das Gesetz der Multipla gültig ist, dem die echten Bakterienantitoxine gehorchen (s. S. 147). Die Angaben der verschiedenen Autoren über die Eigenschaften der von ihnen gewonnenen Typhustoxine weichen vorläufig noch so erheblich voneinander ab, daß endgültige Ergebnisse in dieser Frage erst von weiteren planmäßigen Untersuchungen erwartet werden können.

Pathogenese
der Krank-
heit.

Unsere Anschauungen über die Pathogenese des Abdominaltyphus haben sich im letzten Dezennium wesentlich geändert. Während man früher annahm, daß der Typhus ähnlich wie die Cholera ausschließlich eine Darmkrankheit sei, wissen wir dank den durch *Schott-*

Fig. 67.



Regelrechter Fieberverlauf beim Typhus. Nach *Curschmann*.

müller, *Castellani*, *Neufeld* u. a. verfeinerten Methoden der bakteriologischen Blutuntersuchung heute, daß wir es mit einer Bakteriämie zu tun haben. Das Krankheitsbild und der klinische Verlauf der Krankheit (Fig. 67) kann hier als bekannt vorausgesetzt werden.

Die **Eintrittspforte des Erregers** bildet der Verdauungstraktus, speziell dessen lymphatischer Apparat. In der Regel werden die lymphatischen Gewebe des Darmkanals, besonders des Dünndarmes, die von der Mundhöhle aus abwärts wandernden Typhusbazillen aufnehmen. Es kann aber nach den Untersuchungen *v. Drigalskis*, der etwa 40% aller Typhusfälle mit einer Angina beginnen sah und Typhusbazillen auf und in den Mandeln sehr häufig nachweisen konnte, angenommen werden, daß nicht selten auch schon die Tonsillen die Stätte der ersten Ansiedlung sind. Von den lymphatischen Apparaten des Verdauungstraktus aus gelangen die Bazillen auf dem Wege über die Mesenterialdrüsen in das Blut und werden durch dieses im ganzen Körper verbreitet. Eine Vermehrung findet im Blute selbst offenbar nicht statt. Die günstigsten Bedingungen zu ihrer Vermehrung finden die Typhusbazillen außer in den genannten lymphatischen Geweben in den Mesenterialdrüsen, in der Milz und im Knochenmark, von wo aus die neugebildeten Bazillen immer wieder in das zirkulierende Blut aufgenommen und durch dieses in sämtliche Organe verschleppt werden. Die Ausscheidung aus dem Körper kann daher auch auf verschiedenen Wegen erfolgen. Nicht nur die Darmentleerungen kommen hier in Betracht, sondern auch durch die Nieren, die Respirationsschleimhäute, durch etwaige Eiterherde usw. können die Typhusbazillen ausgeschieden werden.

Wenn wir nun auf die **Fundorte des Typhusbazillus während der Krankheit** etwas näher eingehen, so bietet uns für die Frühdiagnose das zirkulierende Blut die besten Aussichten, den Erreger nachzuweisen.

*Fundorte der
Erreger.*

Blut.

Bei Anwendung des Galle-Anreicherungsverfahrens (S. 329) gelingt es nach den auch von anderer Seite vielfach bestätigten Untersuchungen von *Brion* und *Kayser* in der 1. Krankheitswoche in 100% aller Fälle, die Diagnose durch die Blutkultur zu sichern. Positive Befunde werden häufig schon am 2. oder 3. Krankheitstage erhoben. Von der zweiten Krankheitswoche an nehmen die positiven Blutbefunde an Häufigkeit ab. In der 2. Woche beliefen sie sich auf 58%, in der 3. bis 5. Woche auf etwa 40% der untersuchten Fälle. *Conradi* ist der Nachweis von Typhusbazillen im Blut bei 2 Fällen noch in der Rekonvaleszenz gelungen, ein Beweis dafür, daß auch in späteren Stadien gelegentlich eine Ausscheidung der in Knochenmark, Milz und etwaigen anderen Depots zurückgehaltenen Erreger erfolgen kann.

Die Menge der im Blut vorhandenen Typhusbazillen, die bei der Aussaat in Agar nach der Methode *Schottmüllers* festgestellt werden kann, ist übrigens nicht etwa prognostisch verwertbar, wie dies mehrfach behauptet wurde; sie geht mit der Schwere der Erkrankung keineswegs parallel und ist offenbar auch zeitlich nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen.

Aus den Blutkapillaren treten die Typhusbazillen häufig aus, vermehren sich in den Körpergeweben und bilden dann kleine nekrotische Herde, in denen sie, in Nestern zusammenliegend, in Schnittpräparaten leicht gefunden werden (Taf. 21, Fig. 2). So sind Typhusbazillen kulturell in der Muskulatur des Herzens, im Uterus, in der gesund erscheinenden Lunge, in den Nieren usw. nachgewiesen worden. Auch in der Zerebrospinalflüssigkeit, in Ovarialzysten usw. sind sie gefunden worden. Derartige metastatische Herde stellen auch die Roseolaflecke der Haut dar. Die Typhusbazillen sind also nicht im Blute der Roseolen zu suchen, sondern in ihrem Gewebssaft. Die Hyperämie der Roseolaflecke ist als eine sekundäre, durch den Reiz der Bakterien bedingte aufzufassen.

Magendarm-
kanal.

Über das Vorkommen der Typhusbazillen im Verdauungstraktus des erkrankten Menschen haben systematische Untersuchungen von *Jürgens* und *v. Drigalski* bemerkenswerte Befunde ergeben. Von diesen Autoren wurde an einem größeren Sektionsmaterial festgestellt, daß sich die Typhusbazillen bei frischen Fällen vom Rectum hinauf bis zum Cöcum spärlich oder gar nicht, im unteren Ileum in mäßigen, im oberen Ileum in reichlichen Mengen, im Jejunum sehr reichlich und im oberen Duodenum fast stets in Reinkultur finden. Auch auf der Schleimhaut des Magens wurden die Erreger der Krankheit häufig nachgewiesen, oft auch in der Speiseröhre und auf der Zunge. Die Mesenterialdrüsen enthielten stets große Mengen der Bazillen.

Aus dieser auffälligen Verteilung der Typhusbazillen im Darmrohr geht mit Sicherheit hervor, daß sie sich im Darm nicht vermehren, sondern daß es sich bei den Befunden in den Fäzes stets um die Ausscheidung von Bazillen handelt, die in den Körpergeweben oder in der Galle entstanden sind.

Auch in der Mundhöhle sind die *Eberth-Gaffkyschen* Bazillen häufig nachgewiesen worden, besonders auf den Tonsillen. *Eggebrecht* will bei 200 Typhusgenesenen, die katarrhalische Erscheinungen der oberen Luftwege aufwiesen, 9mal Typhusbazillen von der Rachenschleimhaut gezüchtet und in einem anderen Falle unter 174 Insassen einer endemisch verseuchten Irrenanstalt 4·2% Mundtyphusbazillenträger festgestellt haben. Die Behauptungen über ein so häufiges Vorkommen der Typhuserreger in der Mundhöhle bedürfen allerdings noch der Bestätigung auf Grund weiterer Erfahrungen.

In das Darmrohr gelangen die Typhusbazillen beim Typhuskranken auf verschiedenem Wege. Als besonders wichtig ist die Ausscheidung durch die Galle erkannt worden. In der Galle werden die Bazillen sehr regelmäßig angetroffen, und zwar in allen Stadien der Krankheit.

Forster und *Kayser* fanden sie bei 17 Typhussektionen 16mal, *Thomas* unter 8 Fällen 7mal usw. In einem Falle gelang der Nachweis schon in der ersten Hälfte der 1. Krankheitswoche. Daß es sich hier um eine Ausscheidung aus dem Blute handelt und nicht etwa um eine Einwanderung aus dem Darm in die Gallenblase, geht deutlich aus den Versuchen von *Dörr*, *Forster* und *Kayser* hervor, in denen bei Kaninchen intravenös injizierte Typhusbazillen sehr schnell und konstant in der Galle auftraten. Durch die Ausscheidung seitens der Galle wird also der regelmäßige massenhafte Befund der Bazillen im Duodenum leicht erklärt. Die Bedeutung der Gallenblase als Ort langdauernder Ansiedlung der Erreger wird auch bei der Besprechung der Epidemiologie noch zu erörtern sein.

Außerdem aber werden den Darmentleerungen Typhusbazillen beim Zerfall der Darmgeschwüre beigemischt, die sich aus den markigen Infiltrationen der *Peyerschen* Plaques bilden (Taf. 22). Wenn sich die Schorfe dieser Geschwüre abstoßen, was meist in der 3. Krankheitswoche der Fall zu sein pflegt, kann man mitunter in den Fäzes eitrige Beimengungen feststellen, die große Mengen von Typhusbazillen enthalten.

Die Aussichten, Typhusbazillen in den Darmentleerungen kulturell nachzuweisen, sind im allgemeinen deshalb wenig günstig, weil uns die so reiche und vielgestaltige Flora des Darminhaltes das Auffinden bestimmter Arten sehr erschwert. Die Ausscheidung der *Gaffky-Eberth'schen* Bazillen durch die Fäzes erfolgt sehr ungleichmäßig und, wie wir sahen, geht offenbar ein großer Teil der im Duodenum noch nachweisbaren Bazillen auf seinem weiteren Durch-

tritt durch den Darmkanal infolge der antagonistischen Wirkung der Darmbakterien zugrunde. Die Ausscheidung mit der Galle erfolgt zudem schubweise. Wenn man nun bedenkt, wie verschwindend geringe Mengen der Fäzes wir nur — mangels eines der Peptonwassermethode bei Cholera analogen Anreicherungsverfahrens — verarbeiten, so ist der große Prozentsatz bei negativen Stuhluntersuchungen, den auch der geübte Untersucher bei zweifelsfreien Typhusfällen erhält, nicht verwunderlich.

Die Aussichten auf ein positives Ergebnis der Stuhluntersuchung sind nun aber trotzdem, ebenso wie es für die Blutkultur geschildert wurde, je nach den Krankheitsstagen nicht unerheblich verschieden. Daß auch in den frühesten Stadien der Krankheit Typhusbazillen mit den Fäzes ausgeschieden werden, unterliegt keinem Zweifel. Nach den Beobachtungen *Conradis* müssen wir sogar annehmen, daß Typhuskranke schon innerhalb der Inkubationszeit zur Entstehung von Kontaktinfektionen Veranlassung geben können. Wir werden auf die Bedeutung der Frühkontakte noch bei Besprechung der Epidemiologie zurückkommen. Immerhin ist wohl aber die Zahl der ausgeschiedenen Typhusbazillen während der 1. Krankheitswoche verhältnismäßig gering. Erst in der 2. Woche sind die Aussichten für den kulturellen Nachweis aus den Stuhlentleerungen einigermaßen günstig, in der 3. Krankheitswoche sind sie am besten, von der 4. Woche an nimmt die Zahl der positiven Stuhlbefunde, falls kein Rezidiv eintritt, sehr schnell ab. Die Häufigkeit der positiven Untersuchungsergebnisse in der 3. Krankheitswoche steht offenbar in ursächlichen Beziehungen zu der um diese Zeit in der Regel stattfindenden Abstoßung der Schorfe von den Darmgeschwüren.

Weniger genau als über das zeitliche Auftreten der Typhusbazillen im zirkulierenden Blut und in den Darmentleerungen sind wir über ihre Ausscheidung mit dem Urin orientiert. Aus den über diese Frage vorliegenden Veröffentlichungen läßt sich ein gesetzmäßiges Verhalten nicht ableiten.

Harn.

Etwa bei einem Drittel, nach den Untersuchungsergebnissen einiger Autoren (*Pfister*, *Lesieur* u. a.) sogar in mehr als der Hälfte aller Typhusfälle werden in späteren Stadien der Krankheit, mitunter schon in der 2. Woche, meist jedoch erst später, enorme Mengen von Typhusbazillen durch den Harn ausgeschieden. Häufig bestehen dabei keinerlei krankhafte Erscheinungen von seiten des Harnapparates, oft jedoch ist diese Bakteriurie von geringeren oder stärkeren Eiweiß- und Eiterausscheidungen begleitet. Auch kommen alle Grade von Zystitis und Nephritis gleichzeitig zur Beobachtung. Die Entstehung der Typhusbakteriurie läßt sich analog der Entstehung der Roseolen durch Bildung von metastatischen Herden im Nierengewebe erklären, die sich teils früher, teils später in die Harnwege entleeren und zu einer schubweisen Ausscheidung der Bazillen führen. Der Urin behält in der Mehrzahl dieser Fälle die gewöhnliche saure Reaktion und zeigt mitunter eine auffallende Trübung. Die Angabe von *Raubitschek*, daß sich bei Anwendung des Ausfällungsverfahrens mit Eisenoxydechlorid bei allen Typhusfällen die Erreger im Harn nachweisen lassen, bedarf erst der Nachprüfung.

Seltener werden Ansiedlungen des Typhusbazillus in den Respirationswegen beobachtet.

Respirations-
wege.

Bei den im Verlaufe des Typhus auftretenden Pneumonien und Bronchitiden werden Typhusbazillen häufig im Auswurf gefunden, meist mit Pneumokokken, Influenzabazillen usw. vergesellschaftet. Auch in posttyphösen Pleuraergüssen, sowohl eitrigen wie serösen, sind sie mehrfach einwandfrei nachgewiesen worden. Es handelt sich hier um echte Metastasenbildungen. Das Eindringen der Erreger in den Körper durch die Luftwege und eine primäre Ansiedlung daselbst, wie sie von seiten einiger Autoren angenommen wird, muß bisher als unbewiesen gelten.

Aber mit den bisher beschriebenen Wirkungen des Typhusbazillus im menschlichen Körper sind dessen pathogene Eigenschaften noch nicht erschöpft. Er spielt eine klinisch nicht unbedeutende Rolle als

Ent-
zündungen
und
Eiterungen.

Erreger metastatischer Entzündungen und Eiterungen, die in sämtlichen Organen ihren Sitz haben können.

Derartige Prozesse treten zum Teil im unmittelbaren Anschluß an den Abdominaltyphus auf, zum Teil aber erst mehr oder weniger lange Zeit nach dessen Ablauf. Sie beweisen, daß die Typhusbazillen in latentem Zustande sich lange Zeit im Organismus virulent halten können. Die Ansiedlung in den Gallenwegen wird später (S. 346) eingehender besprochen werden. Posttyphöse Abszesse werden am häufigsten beobachtet im Knochenmark und im Periost, ferner in den Meningen, im Hoden und Nebenhoden, in den Ovarien, in der Schilddrüse, nicht selten auch in der Muskulatur und im Unterhautzellgewebe.

Ob der Typhusbazillus für sich allein als Eitererreger gelten kann, oder ob es zum Zustandekommen posttyphöser Abszesse der Mitwirkung anderer pyogener Mikroorganismen bedarf, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Jedenfalls ist der Typhusbazillus wiederholt als alleiniger Mikrobe aus posttyphösen Eiterherden isoliert worden. Die vielfach vertretene Ansicht, daß in solchen Fällen pyogene Kokken die primären Erreger gewesen, dann aber abgestorben seien, ist nicht bewiesen. Auch gelingt es im Tierversuch unschwer, mit Reinkulturen von Typhusbazillen Eiterungen hervorzurufen. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß bei allen derartigen Krankheitsformen dem Typhusbazillus eine ätiologische Bedeutung zukommt. Vielfach bereitet er nur den Boden vor für das Eindringen anderer Infektionserreger, die dann zu Sekundäraffektionen Veranlassung geben.

Port hat bei 1018 in der Literatur aufgeführten Typhusfällen 38mal Mischinfektionen mit anderen Mikroorganismen (namentlich Streptokokken und Staphylokokken), die teils Allgemeinerkrankungen bedingt hatten, teils in Eiterherden zusammen mit Typhusbazillen vorkamen, aufgezählt gefunden. Er kommt auf Grund seiner eigenen Untersuchungen und der Beobachtungen von *Wassermann*, *Petrushky*, *Lenhartz*, *Romberg* u. a. zu der Schlußfolgerung, daß exzessiv hohe Temperaturen, Ikterus, Hämorrhagien, Schüttelfrost und hohe Leukozytenzahlen des Blutes für eine Mischinfektion sprechen und eine kulturelle Untersuchung des Blutes auf Streptokokken und Staphylokokken notwendig machen.

Bakteriologische
Diagnose.

Für die **bakteriologische Diagnose** ist die Kenntnis der Fundorte des Erregers im kranken Menschen von besonderer Wichtigkeit. Nachdem wir diese bei der Besprechung der Pathogenese geschildert und auch die für die Entnahme des jeweiligen Untersuchungsmaterials günstigsten Stadien der Krankheit kennen gelernt haben, wären noch die anzuwendenden Methoden kurz zu besprechen.

Kulturelle
Blutunter-
suchung.

Die **kulturelle Untersuchung des Blutes** kann derart vorgenommen werden, daß man etwa 2—3 ccm Blut, die man am zweckmäßigsten durch aseptische Venenpunktion gewinnt, in größere Mengen Bouillon bringt oder aber in verflüssigten Agar von etwa 45° C, der dann sogleich zu Platten ausgegossen wird. Hierbei soll durch sofortige Verdünnung die bakterizide Eigenschaft des extravasalen Blutes ausgeschaltet werden. Diese mit Blut beschickten Nährböden werden in den Brutschrank (37° C) gestellt. Die Platten werden nach 12—18 Stunden, falls Typhusbazillen in genügender Menge im Ausgangsmaterial vorhanden waren, oberflächliche Kolonien aufweisen, die sich in der üblichen Weise leicht identifizieren lassen. Die Plattenmethode hat den Vorteil, daß sie eine Zählung oder Schätzung der im Blute kreisenden Erreger gestattet. Die Einsaat in Bouillon dagegen ermöglicht eine Anreicherung, durch die auch wenige Typhusbazillen leichter nachweisbar sind. Aus der Bouillonvorkultur sind in diesem Falle nach 12stündiger und eventuell 24stündiger Bebrütung Ausstriche auf Lackmus-Milchzucker-Agar oder Fuchsinagar anzulegen, die dann nach der Beschaffenheit der Kolonien den Ausfall der Untersuchung leichter erkennen lassen.

Besonders hat sich die Einsaat des Blutes in Galle bewährt. Durch die Untersuchungen von *Kayser* und *Conradi* wissen wir, daß sterile Rindergalle ein vorzüglicher Nährboden für Typhusbazillen ist und sich besonders auch dadurch, daß sie eine Gerinnung des Blutes verhindert, zur Vorkultur eignet. Die besten Resultate werden erzielt, wenn man 1—2·5 ccm Blut direkt in ein Röhrchen mit 5 ccm Galle*) einlaufen läßt; aber auch geringere Mengen Blut, die sich bei Verweigerung einer Venenpunktion aus dem Ohrläppchen oder der Fingerkuppe gewinnen lassen, geben oft ein positives Resultat. Aus den Galleröhrchen werden nach 12stündiger Bebrütung in der üblichen Weise Platten angelegt. Kommen auf diesen Typhuskolonien nicht zur Entwicklung, so ist es notwendig, nach i. g. 24-, eventuell auch nach 48stündigem Verweilen der Galleröhrchen im Brutschrank nochmals Plattenaussaaten vorzunehmen, denn mitunter ist eine genügende Anreicherung erst um diese Zeit erreicht. Daß die Erfolge der auf diese Weise vorgenommenen Blutkultur ausgezeichnet sind, wurde bereits erwähnt.

Man kann auch nach den Vorschlägen von *Königsfeld* und *Schürmann* die Gallenanreicherung mit der Züchtung auf festen Differentialnährböden vereinigen, indem man von einer frisch angesetzten Blut-Gallemischung 2 ccm in ein weites Reagenzglas mit schräg erstarrtem Lackmusmilchzuckeragar oder Fuchsinagar einfüllt. Während der Bebrütung wird in mehrstündigem Abstand die Agaroberfläche durch Schräghalten des Röhrchens mit der Blutgallemischung beimpft und auf diese Weise beim Vorhandensein von Typhusbazillen bald eine typische und für orientierende Agglutinationsprobe geeignete feste Kultur gewonnen.

Müller und *Gräf* zeigten, daß auch die kulturelle Untersuchung des Blutkuchens, der sich aus den zur Ausführung der *Gruber-Widal*-schen Reaktion eingesandten Blutproben abscheidet, sehr häufig positive Ergebnisse liefert. Sie empfehlen, ihn zu zerquetschen und zur Aussaat auf Serien von Lackmus-Milchzucker-Agarplatten zu benutzen. Noch besser werden zweifellos die Aussichten, aus dem Blutkuchen Typhusbazillen zu isolieren, wenn man diesen unter aseptischen Kautelen weitmöglichst zerkleinert und zwecks Anreicherung etwaiger spärlicher Bazillen in Galleröhrchen verbringt. Man sollte demnach die Blutkuchen, die sonst achtlos fortgeworfen werden, stets auf diese Weise weiter verarbeiten und wird dadurch in manchen Fällen eine Kultur des Erregers erhalten, in denen anderes Untersuchungsmaterial nicht zur Verfügung steht und in denen möglicherweise auch die Agglutinationsreaktion des Bluts erums negativ ausfällt.

In analoger Weise, wie diejenige des Blutes, wird auch die **Untersuchung des Roseolen-Gewebssaftes** vorgenommen. Nach Desinfektion des Operationsgebietes wird unter tunlichster Vermeidung stärkerer Blutung mit einem scharfen Löffel der Gewebssaft ausgeschabt und sofort in Bouillonröhrchen oder Galleröhrchen verbracht. Wenn man auf diese Weise mehrere, möglichst frisch entstandene Roseolen (in den älteren sterben die Bazillen allmählich ab) untersucht, kann man nach den Erfahrungen zahlreicher Autoren auf etwa 80—90% positiver Erfolge rechnen.

Roseolen-
unter-
suchung.

*) Derartige Typhus-Galleröhrchen werden durch *E. Merck*-Darmstadt und *F. & M. Lautenschläger*-Berlin versandfähig in den Handel gebracht.

Fäzesunter-
suchung.

Für die Isolierung von Typhusbazillen aus Fäzes sind zahlreiche Methoden und spezielle Nährböden empfohlen worden, die alle darauf hinausgingen, dem Typhusbazillus besonders gute Wachstums- und Vermehrungsbedingungen zu bieten, die vielen Arten der gewöhnlichen Fäzesbakterien aber in ihrer Entwicklung zu schädigen. Alle diese Nährböden haben die auf sie gesetzten Hoffnungen in vollem Umfange nicht erfüllt. Sie wirken auf den Typhusbazillus oft ebenso entwicklungshemmend wie auf die Darmbakterien. Wir besitzen kein Verfahren, das uns eine elektive Anreicherung von Typhusbazillen aus einem Bakteriengemisch ermöglicht, so wie dies das Peptonwasserverfahren für die Choleravibrionen tut. Es kann bei allen bis jetzt empfohlenen Kulturverfahren nur ein minimaler Bruchteil der Entleerungen untersucht werden, und durch diese Tatsache ist auch den besten Methoden ihre natürliche Grenze gezogen. Zweifellos hat ein Teil der empfohlenen Verfahren große Vorzüge, namentlich für den, der auf sie speziell eingearbeitet ist, aber es kommt bei der Untersuchung der Typhusentleerungen viel weniger auf die Art des zu verwendenden Nährbodens, als vielmehr auf große Übung und sachverständige Ausführung der Untersuchungen und auf große Ausdauer an. Besonders erwähnt seien hier nur einige Untersuchungsmethoden, die sich in neuerer Zeit für den Nachweis von spärlichen Typhusbazillen in Fäzes besonders bewährt haben.

Lentz und *Tietz* haben gezeigt, daß in solchen Fällen eine Vorkultur auf Malachitgrünagar (s. Anhang) die Aussichten auf ein positives Ergebnis wesentlich erhöht. Durch das Malachitgrün wird eine Wachstumshemmung der gewöhnlichen Colibakterien und anderer Fäzesbakterien bewirkt. Nach 16–20stündigem Wachstum werden die Platten dieses Nährbodens, die oberflächlich mit den Stuhlproben beschickt wurden, mit etwa 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung übergossen und der Kulturrasen nach 2 Minuten durch vorsichtiges Schwenken vom Nährboden abgeschwemmt. Dabei lösen sich die lockeren Typhus- (und ebenso Paratyphus-) Kolonien auf, während die dicken Colikolonien sich höchstens in toto ablösen und in der Flüssigkeit der nunmehr möglichst schräg gestellten Platte alsbald zu Boden sinken. Von der Oberfläche der Aufschwemmung werden dann Lackmus-Milchzucker-Agarplatten angelegt.

Viel gebraucht und gelobt wird weiterhin der von *Löffler* angegebene Malachitgrün-Reinblau-Safraninagar (s. Anhang). Typhuskolonien heben sich auf ihm als zarte, ganz flache, mit welligem Rand versehene Erhebungen ab, die einen eigenartigen metallischen Glanz zeigen. Colikolonien sind dick, saftig, rund und von roter oder rötlicher Farbe.

Padlewski hatte gute Erfolge mit einem Malachitgrünagar, dem er Galle zusetzte (s. Anhang). Auf diesem fast farblosen Nährboden erscheinen die Typhuskolonien farblos und feingekörnt, mit gekerbten Rändern und feinen Furchen, während die Colikolonien undurchsichtig, grobkörnig und intensiv grün aussehen, glatte Ränder und keine Furchen aufweisen.

Conradi hat einen Brillantgrün-Pikrinsäureagar (s. Anhang) empfohlen, der ebenfalls die größte Zahl der Konkurrenzbakterien ausschaltet, die Typhus- und Paratyphusbazillen aber in üppiger Weise und ziemlich charakteristischer Form sich entwickeln läßt, ohne daß ihre Agglutinabilität leidet. Von den Coliarten vermögen nur einige wenige sich auf diesem Nährboden zu entwickeln, dagegen wachsen die Proteus- und Alkaligenesarten, wenn sie in größerer Menge in dem untersuchten Stuhl vorhanden sind, mitunter so üppig, daß sie die Platten völlig überwuchern. Es empfiehlt sich daher die Verwendung der Brillantgrünplatten besonders neben dem Gebrauch anderer Nährböden, speziell des Malachitgrün- und Fuchsinagars.

Bierast hat ein Verfahren angegeben, das die Verarbeitung der ganzen zur Untersuchung eingeschickten Kotproben ermöglicht. Er verreibt diese in einem sterilen Pulverglas von 30–50 ccm Fassungsvermögen mit einigen Kubikzentimetern Bouillon, überschichtet darauf daumen-

breit mit Petroläther, schüttelt das mit gut schließendem Korken versehene Glas in Zeitabständen von 15 Minuten mehrmals intensiv durch und läßt es dann bei Zimmertemperatur 12—15 Stunden stehen. Nach Ablauf dieser Zeit Materialentnahme mittelst steriler Pipette vom Boden des Glases und Verarbeitung von 1—2 Tropfen auf festen Spezialnährböden. Der Vorteil des Petrolätherverfahrens besteht in seiner weitgehenden colivernichtenden Wirkung, sein Hauptnachteil in der langen Dauer. Da größere Stuhlmengen auf einmal verarbeitet werden, eignet es sich besonders für Bazillenträgeruntersuchungen.

Ph. Kuhn empfahl ein mechanisch-chemisches Füllungsverfahren durch Zusatz von Bolus zu einer Aufschwemmung größerer Stuhlmengen. Typhus- und Paratyphusbazillen sollen durch die Boluseinwirkung ungeschädigt mit in den Bodensatz gerissen werden, während die störenden Darmbakterien, vor allem die Colibazillen, zum größten Teil in der überstehenden Flüssigkeit zurückbleiben. *Jötten* sah keine besonderen Vorteile dieses Verfahrens für die praktische Typhusdiagnose.

Die soeben kurz geschilderten Verfahren, von denen zweckmäßig stets mehrere nebeneinander angewendet werden, haben sich, wie aus den Berichten der größeren Untersuchungsanstalten hervorgeht, durchaus bewährt und den Prozentsatz der positiven Stuhluntersuchungen nicht unwesentlich erhöht. Immerhin ist aber das Gelingen des Typhusbazillennachweises von einer peinlich genauen Herstellung der Nährböden und sogar von der Güte der zu verwendenden Chemikalien im hohen Grade abhängig. Ihre Anwendung wird daher vorwiegend für Laboratorien in Frage kommen, in denen Typhus- und Paratyphusuntersuchungen häufig und in großer Zahl auszuführen sind.

Wenn der zu untersuchende Stuhl Schleimflöckchen enthält, die als Produkt der erkrankten Darmschleimhaut angesehen werden können, wird man diese herausuchen und nach mehrmaligen Waschungen in steriler physiologischer Kochsalzlösung, durch welche die anhaftenden Fäzesbakterien nach Möglichkeit entfernt werden sollen, zur Aussaat benutzen. Sonst werden kleinste Mengen der diarrhoischen Entleerungen oder — wenn es sich um geformte Kotballen handelt — der mit Bouillon hergestellten Verdünnungen durch Oberflächenaussaat auf einer oder mehreren Serien der Spezial-Agar-nährböden gleichmäßig verteilt. Nach 18—24stündigem Wachstum werden zunächst verdächtige isolierte Kolonien herausgesucht und mit Hilfe der bereits beschriebenen „orientierenden Agglutinationsprobe“ geprüft. Nach Anlegung von Reinkulturen aus dem Rest solcher Kolonien, die eine positive Agglutination zeigten, werden dann am nächsten Tage die oben besprochenen differentialdiagnostischen kulturellen Untersuchungen und die quantitative Agglutinationsprobe angesetzt.

Die Untersuchung des Harns auf Typhusbazillen bietet keine Schwierigkeiten. Er wird möglichst steril aufgefangen und scharf zentrifugiert, danach der Bodensatz der Zentrifugenröhrchen in der gewöhnlichen Weise oberflächlich auf Serien von Agarplatten ausgestrichen. Bei einem geringen Typhusbazillengehalt kann ebenso wie bei der Wasseruntersuchung (S. 332) das Ausfällungsverfahren mit Eisenoxychlorid mit Vorteil herangezogen werden.

*Harnunter-
suchung.*

Wasser-
unter-
suchung.

Wenn wir hier noch kurz die **Untersuchung von Wasserproben** auf Typhusbazillen erörtern, so bietet diese meist große Schwierigkeiten, weil wir noch kein Anreicherungsverfahren für Typhusbazillen besitzen. Die in großer Zahl empfohlenen Spezialnährböden erreichen zwar durch ihren Zusatz von Desinfizienten vielfach ein Zurückdrängen der saprophytischen Wasserkeime, sie versagen aber völlig, wenn sich gleichzeitig Colibakterien im Wasser befinden.

Aus der großen Zahl derjenigen Verfahren, von denen man noch am ehesten Erfolge erwarten kann, seien zunächst die Ausfällungen durch Chemikalien besprochen.

Das ursprünglich von *Vallet* angegebene, später von *Schueder* modifizierte Verfahren besteht darin, daß man 2 Liter des zu untersuchenden Wassers mit 20 ccm einer 7·75proz. Natriumhyposulfitlösung gut vermischt. Durch weiteren Zusatz von 20 ccm einer 10proz. Bleinitratlösung entsteht ein Niederschlag, der etwaige Typhusbazillen mit zu Boden reißt. Wo keine genügende Zentrifuge zur Verfügung steht, die ein sofortiges Ausschleudern in sterilen Gefäßen ermöglicht, muß nach 20—24stündigem Stehenlassen die Flüssigkeit vorsichtig von dem Bodensatz abgegossen werden. Zu letzterem werden dann 14 ccm einer 100proz. Natriumhyposulfitlösung zugesetzt. Nach gutem Umschütteln wird die ganze Flüssigkeit in ein steriles Reagenzglas gegossen, in dem sich in kürzester Zeit die nicht löslichen Bestandteile zu Boden senken. Von der obenstehenden klaren Lösung werden dann kleine Mengen auf Serien von Lackmus-Milchzuckeragar ausgestrichen und die gewonnenen Kolonien nach 18—24stündigem Wachstum in der üblichen Weise identifiziert. — *Ficker* setzt zu 1 l Wasser in einem hohen sterilen Zylinder 8 ccm einer 10proz. Sodalösung (mit Kristallsoda hergestellt!) und danach 7 ccm einer 10proz. Lösung von Ferrisulfat. Nachdem sich in 2—3 Stunden im Eisschrank die Fällung vollzogen hat, wird der vorsichtig entnommene Niederschlag in sterilen Reagenzgläsern mit einer 25proz. Lösung von neutralem weinsauren Kali gelöst und wie beim vorher beschriebenen Verfahren zur Aussaat auf Agarplatten benutzt. — *Müller* empfiehlt zur Fällung an Stelle des Ferrisulfats einen Zusatz von 5 ccm Liquor ferri oxychlorati auf 3 l Wasser. Der sich bildende Niederschlag soll auf einem Filter gesammelt und ungelöst auf Lackmus-Milchzucker- oder Fuchsinagar weiter verarbeitet werden. Ein Alkalisieren des Wassers ist bei diesem Verfahren unnötig.

Altschüler, *Schepilewski* u. a. haben bei der Untersuchung von Wasserproben auf Typhusbazillen dadurch gute Resultate erzielt, daß sie dem Wasser hochwertiges Typhusimmenserum in derartigen Mengen zufügten, daß eine Agglutination der in ihm enthaltenen Typhusbazillen eintrat. Die agglutinierten Bakterien lassen sich durch Ausschleudern mittelst der Zentrifuge als Bodensatz gewinnen und durch Plattenaussaaten weiter verarbeiten. — *Cambiers* Verfahren besteht darin, daß man das verdächtige Wasser in das Innere von sterilen Porzellankerzen bringt und letztere in eine sterile, stark gesalzene und stark alkalische Nährbouillon stellt. Der Typhusbazillus durchwächst die Filterwand schneller als die Coliarten und kann somit in der Außenflüssigkeit früher nachgewiesen werden. Wenn Wasserleitungswasser untersucht werden soll, wird es mehrere Stunden, also in einer Quantität von mehreren Hektolitern, durch ein gewöhnliches Küchenporzellanfilter geschickt. Der auf der Filteroberfläche sitzende Bakterienschleim wird dann zur Infektion des Kerzeninhalts benutzt und die Außenflüssigkeit nach 24 und 48 Stunden auf Typhusbazillen untersucht.

Hoffmann und *Ficker* empfehlen folgendes Verfahren: 900 ccm des Wassers werden mit einer Lösung von 10 g Nutrose in 80 ccm Aq. dest. steril, ferner mit einer frisch hergestellten Lösung von 5 g Koffein in 20 ccm Aq. dest. steril und schließlich mit 10 ccm einer Lösung von 0·1 g Kristallviolett-Hoechst in 100 ccm Aq. dest. steril. versetzt. Von dieser Kulturflüssigkeit, die 12—13 Stunden bei 37° C gehalten wird, wird 1. eine geringe Menge direkt auf eine Serie von Lackmus-Milchzucker-Agar ausgesät, danach 2. die Hälfte nach *Altschüler* (s. o.) mit Typhusserum ausgefällt und 3. die restierende Hälfte nach *Fickers* chemisch-mechanischer Fällungsmethode (s. o.) verarbeitet; in beiden letzteren Fällen wird der Bodensatz wiederum zu Ausstrichen auf Agarplatten verwendet.

Immunität
bei Typhus.

Daß Menschen, die einmal eine Typhuserkrankung überstanden haben, gegen neue Infektionen geschützt sind, ist eine Erfahrungstat-

sache, die schon vor der Entdeckung des Typhusbazillus bekannt war. Wenn auch dieser Schutz nicht immer ein absoluter ist, so findet man doch, daß bei ausgedehnten Epidemien solche Menschen, die früher bereits Typhus durchgemacht haben, wenn sie wiederum infiziert werden, die Krankheit in sehr leichter Form überstehen. Ein Beweis für die nach dem Überstehen des Typhus zurückbleibende Immunität ist auch die Beobachtung, daß in stark verseuchten Ortschaften trotz der gleichen Infektionsgelegenheit in denjenigen Stadtteilen, in denen früher Typhus herrschte, auffallend weniger Erkrankungen vorkommen. *Frosch* hat hierfür den Ausdruck „regionäre Immunität“ eingeführt.

Wir wissen, daß die Typhusimmunität auf der Bildung von Schutzstoffen beruht, und wir sehen in den spezifischen Bakteriolyسين, soweit unsere bisherigen Kenntnisse über das Wesen der Immunität reichen, wenn auch nicht mit Sicherheit die Träger der Immunität, so doch deren wichtigste Indikatoren.

Wenn man Tiere mit wiederholten, nicht tödlichen Gaben von lebenden Typhusbazillen vorbehandelt, zeigt sich, daß sie später gegen größere Dosen, die bei Kontrolltieren absolut tödlich wirken, geschützt sind. Die aktive Immunisierung gelingt aber nicht nur durch Einverleibung lebender Typhusbazillen, sondern auch durch Vorbehandlung mit abgetöteten Kulturen (*Pfeiffer, Brieger, Wassermann, Kolle* u. a.). Wenn die Dosen richtig gewählt und in Zwischenräumen von etwa 10 Tagen zweckmäßig gesteigert werden, läßt sich die Immunität allmählich so hochtreiben, daß sich im Blute dieser immunisierten Tiere große Mengen der Schutzkörper aufspeichern. Die Typhusbakteriolyسين sind streng spezifischer Art, was daraus hervorgeht, daß sie sich gegenüber anderen pathogenen Mikroorganismen wirkungslos erweisen, und daß sich eine Immunität gegen Typhus auch nicht durch Vorbehandlung mit beliebigen Bakterien, sondern nur mit Typhusbazillen erzielen läßt. Man muß bei aktiven Immunisierungsversuchen allerdings streng unterscheiden zwischen der spezifischen „Immunität“ und einer nichtspezifischen „Resistenz“.

Wird nämlich kurze Zeit nach der Vorbehandlung mit Typhuskulturen ein Tier mit irgend einem anderen pathogenen Bakterium infiziert, so kann auch gegenüber diesem ein gewisser Schutz bestehen. Eine derartige Wirkung läßt sich aber ebenso wie durch Vorbehandlung mit Typhusbazillen auch durch Einverleibung anderer Substanzen, beispielsweise durch Injektion von Bouillon, Kochsalzlösung oder Harn, erzielen. Es handelt sich also um eine nichtspezifische Resistenzsteigerung, was auch daraus hervorgeht, daß sich ein derartiger gewisser Schutz gegen beliebige Infektionserreger schon kurze Zeit nach der Injektion der Substanzen einstellt und im Gegensatz zur echten Immunität bald wieder zurückgeht. Die Resistenz ist am größten, wenn die der intraperitonealen Injektion folgende Peritonitis ihren Höhepunkt erreicht (etwa am 2. Tage), und verschwindet allmählich in dem gleichen Zeitraum, der zur Rückbildung der Reizerscheinungen nötig ist (d. h. etwa in 10 Tagen).

Durch Injektion des Blutserums aktiv immunisierter Tiere kann man gesunden Tieren eine passive Immunität verleihen, doch ist der hierdurch verliehene Schutz viel unsicherer, als bei der aktiven Immunisierung, und nur von kurzer Dauer.

Wie bereits oben erwähnt, ist eine konstante Begleiterscheinung der Typhusimmunität die Bildung von Bakteriolyسين. Nicht nur im Serum aktiv immunisierter Tiere, sondern auch im Blutserum von Menschen, die kurze Zeit vorher Typhus überstanden haben, gelingt es, nicht unerhebliche Mengen bakterizider Substanzen

mittelst der früher bereits besprochenen Methoden nachzuweisen. Nun ist es allerdings auffallend, daß diese Antikörper, die wir als sichere Indikatoren der Immunität ansehen müssen, sehr bald nach ihrer Bildung wieder verschwinden, während doch die Immunität im allgemeinen für lange Zeit, oft sogar für das ganze Leben des Individuums bestehen bleibt. Die Gründe für dieses auffallende Verhalten sind uns noch unbekannt, doch ist durch Tierexperimente bewiesen, daß Immuntiere, die früher in ihrem Blute große Mengen von Typhus-Bakteriolytinen und -Agglutininen besaßen, auch dann, wenn Antikörper nach unseren heutigen Untersuchungsmethoden nicht mehr nachweisbar sind, sich völlig immun zeigen. Für die Agglutinine ist auch erwiesen, daß sie in solchen Fällen sofort wieder in großen Mengen im Blute auftreten, sobald der Körper mit der homologen Bakterienart von neuem in Berührung kommt, seien die Mengen der letzteren auch noch so gering. Ähnlich verhält es sich auch mit den bakteriziden Substanzen. Man muß also annehmen, daß der Körper, der einmal infolge einer natürlichen oder experimentellen Infektion gelernt hat, die spezifischen Schutzstoffe zu bilden, diese Fähigkeit behält und daß er jederzeit, wenn Erreger der gleichen Art ihn bedrohen, imstande ist, Antikörper in großen Mengen neu zu erzeugen. Er wird also vermöge dieser von gewissen Zellgruppen seines Organismus erworbenen spezifischen Fähigkeiten gegen eine neue Infektion geschützt sein, während ein anderer Organismus, der früher noch nicht mit jenen Krankheitserregern in Berührung gekommen ist, nicht so schnell die spezifischen Antikörper in genügender Menge produzieren kann und infolgedessen erkranken wird. Die Zellen des typhusimmunen Organismus befinden sich also in einem Zustande erhöhter Reizempfänglichkeit gegenüber den von Typhusbazillen ausgehenden Wirkungen.

Über die Art und Wirkungsweise der Antikörper gilt das gleiche, was bereits früher im allgemeinen und auch bei der Choleraimmunität im speziellen gesagt ist. Auch ihre diagnostische Verwertung deckt sich im großen und ganzen mit derjenigen der Cholera-Agglutinine und -Bakteriolytine. Nur soweit anderweitige Erfahrungen vorliegen, soll hier auf sie eingegangen werden.

Serum-
diagnostik.

Was zunächst die Verwendung von künstlichem Immunserum zur Differenzierung und Identifizierung von Typhuskulturen anbelangt, so bieten uns die Immunitätsreaktionen untrügliche Merkmale, und zwar sowohl die spezifische Bakteriolyse (unter Voraussetzung der nötigen Virulenz der zu prüfenden Kulturen), als auch die Agglutination.

Hinsichtlich der Bakteriolyse muß hier im speziellen erwähnt werden, daß die Auflösung der Typhusbazillen durch ein bakterizides Typhusserum im Meerschweinchenperitoneum nicht so schnell und so gleichmäßig eintritt, wie es für die Cholera vibrios früher beschrieben wurde. Wie Pfeiffer und Kolle feststellten, die dieses Phänomen bei Typhusbazillen zuerst eingehend studiert und seine praktische Anwendung zur Differenzierung des Typhusbazillus von den ihm nahestehenden Arten empfohlen haben, findet die Auflösung der Typhusbazillen in ähnlicher Weise statt, wie etwa die Auflösung eines Stückchen Zucker in Wasser. Die Bakterien scheinen nach geringer Quellung in der umgebenden Peritonealflüssigkeit zu zerfließen, ihre Ränder sehen wie angengagt aus, und unter zunehmendem Substanz-

verlust verfallen sie, ohne daß es regelmäßig zu einer Granulabildung gekommen ist, der Auflösung. Voraussetzung für die Ausführung der bakteriolytischen Versuche ist ein hochwertiges Serum, das am besten an Ziegen oder Kaninchen durch länger dauernde subkutane Vorbehandlung mit abgetöteten und später lebenden Typhuskulturen gewonnen wird.

Die Auswahl der bei Untersuchung auf Typhusbazillen für die orientierende **Agglutinationsprobe** in Betracht kommenden Kolonien wird durch Anwendung des Lackmus-Milchzucker-Agars oder Fuchsin-agars bedeutend erleichtert. Bei Prüfung der zarten durchscheinenden Kolonien wird man — einige Übung in dem Erkennen von Typhuskolonien natürlich vorausgesetzt — schnell und sicher, falls überhaupt in dem zur Aussaat benutzten Material Typhuskeime vorhanden sind, diese herausfinden. Man darf allerdings nicht vergessen, daß die Agglutinabilität der auf diesen Nährböden gewachsenen Kolonien gegenüber derjenigen gewöhnlicher Agarkulturen geringer ist. Nun ist gerade beim Typhusbazillus verschiedentlich beobachtet worden, daß frisch aus dem Körper gezüchtete Stämme mitunter ihre Agglutinabilität fast völlig verloren haben und das Agglutinationsphänomen in charakteristischer Weise erst nach mehrfacher Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden bieten. Über die Gründe dieser Erscheinung sind wir noch nicht genauer orientiert. Anscheinend handelt es sich hier um Stämme, die gegen den plötzlichen Wechsel ihres Nährsubstrates besonders empfindlich sind und sich an künstliche Nährböden erst allmählich gewöhnen. Zur Virulenz steht diese Inagglutinabilität jedenfalls in keiner Beziehung. Immerhin wird aber das völlige Versagen der Agglutinationsreaktion zu den Seltenheiten gehören, wenn man hochwertige, einwandfrei hergestellte Tierimmunsera verwendet.

Die Zeit, in der die Agglutinationsreaktion abläuft, ist bei den Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe nicht immer die gleiche. Sehr oft genügt eine Stunde, es gibt aber auch einwandfreie Typhusstämme, die in höheren Serumverdünnungen erst nach Ablauf von 24 Stunden das Phänomen deutlich erkennen lassen. Weiterhin ist zu beachten, daß Typhusstämme vorkommen, bei denen eine typische Agglutination nur bei höherer Temperatur eintritt. Es empfiehlt sich also, wenn ein sonst verdächtiger Stamm nach einstündigem Verweilen der Röhren im 37°-Brutschrank keine Agglutination zeigt, diese in einen auf 50 bis 55° C eingestellten Thermostat zu bringen und nach Ablauf von 24 Stunden nochmals zu prüfen. Man wird auf diese Weise manchmal positive Reaktionen feststellen können, wo nach dem sonst üblichen Verfahren das Ergebnis negativ war. Allerdings darf man bei der Deutung dieser spät erhobenen Befunde eine gewisse Vorsicht nicht außer acht lassen, denn es kommt vor, daß Kokken, die aus der Haut des Ohr-läppchens oder der Fingerkuppe dem Blute bei der Entnahme beigemischt wurden und in das Serum übergingen, sich in den Serumverdünnungen bei der Bruttemperatur vermehren und dann eine Agglutination vortäuschen. Ein Ausstrichpräparat aus dem agglutinierten Bodensatz würde hier leicht Klarheit verschaffen.

Auch die Frage, inwieweit bei der Verwendung agglutinierender Typhussera **Gruppenreaktionen** störend wirken, liegt nicht so einfach, wie bei der Differenzierung der Choleravibrionen. Es kommen zweifellos Mitbeeinflussungen anderer Bakterien, die dem Typhusbazillus im System nahe stehen, vor, doch sind diese nicht so weitgehend, daß sie die Brauchbarkeit der Agglutinationsreaktion als Differenzierungsmittel wesentlich beeinträchtigen könnten. Es muß allerdings auch hier wieder betont werden, daß man einwandfreie Resultate nur mit einem hochwertigen Serum erhalten kann, das

mit einem zweifellos sicheren und reinen Stamm hergestellt ist, daß man stets Kontrollversuche ansetzen und schließlich auch die Untersuchungsergebnisse durch die differentialdiagnostisch verwertbaren kulturellen Proben, in besonders wichtigen Fällen möglichst auch durch die Resultate des *Pfeifferschen* Versuches kontrollieren muß.

Gruber-
Widal'sche
Reaktion.

Das Auftreten der spezifischen Typhusantikörper läßt sich auch zur Erkennung der Typhuserkrankung des Menschen verwerten. Das Verdienst, die **Agglutinationswirkung des Krankenserums** für die klinische Frühdiagnose des Abdominaltyphus als Erster empfohlen zu haben, gebührt *Widal*. Er zeigte, daß durch das Serum von Typhösen meist schon in einem frühen Stadium der Krankheit Typhusbazillen in einer Verdünnung zusammengeballt werden, in der bei gesunden oder anderweitig erkrankten Menschen eine derartige Beeinflussung ausbleibt. Die Prüfung des Blutserums auf spezifische Agglutinationswirkungen wurde bald klinisches Allgemeingut bei der Diagnostik des Typhus. Aber je eingehender und je häufiger die Sera von Gesunden und an anderen Krankheiten Leidenden geprüft wurden, desto mehr stellte sich die Notwendigkeit heraus, stärkere Verdünnungen des Serums für die Beweiskraft der Reaktion zu wählen. Man verlangte anstatt der anfangs als ausreichend empfohlenen Verdünnung von 1:10 allmählich eine solche von 1:30, 1:40 und schließlich 1:50 und 1:100.

Die Frage, wann bei einem Typhuskranken die spezifischen Agglutinine im Blute auftreten und wie lange sie nachweisbar bleiben, ist für die Brauchbarkeit der Reaktion in der klinischen Diagnostik von hervorragender Bedeutung. Denn einerseits soll ja das Agglutinationsphänomen in dunklen Fällen ausschlaggebend sein, in denen die sonstigen klinischen Symptome die Diagnose „Typhus“ nicht sichern und der Verdacht einer Meningitis, Sepsis, Miliartuberkulose nicht mit Sicherheit auszuschließen ist. Andererseits ist es mitunter von großer Bedeutung, wenn man auf serumdiagnostischem Wege noch lange Zeit nachweisen könnte, daß eine früher überstandene Krankheit ein Typhus war. Es sind eine ganze Anzahl von Fällen beschrieben worden, in denen die Agglutinationsreaktion schon in der ersten Krankheitswoche, ja sogar schon am 2. oder 3. Tage positiv ausfiel, aber nach den Erfahrungen der meisten Autoren läßt sich mit einer gewissen Regelmäßigkeit ein positiver Ausfall des Phänomens erst in der 2. Woche erwarten. In einer nicht geringen Anzahl von Fällen versagt sie auch zu dieser Zeit noch und gibt erst in der 3. oder 4. Woche, ja zuweilen erst noch später ein positives Resultat. Die höchsten Agglutinationswerte sind gewöhnlich gegen Ende der Krankheit und in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz festzustellen; Werte von 1:1000, ja 1:2000 sind in dieser Zeit keine Seltenheiten. Im Blute der klinisch gesunden „Bazillenträger“ sind in der Regel spezifische Agglutinine überhaupt nicht nachweisbar.

Ebenso zeitlich verschieden wie das erste Auftreten ist das Verschwinden der Agglutinine. Im allgemeinen kann man sagen, daß sie bei Erwachsenen meist 4—5 Monate nach Ende der Krankheit, bei Kindern noch früher aufhören nachweisbar zu sein. Es sind allerdings auch Fälle mitgeteilt worden, in denen sich ein leidlich hoher Agglutinationstiter mehrere Jahre hindurch nachweisen ließ, und andererseits solche, in denen die anfangs positive Reaktion schon wenige Wochen

nach der Genesung negativ war. Vielfach wird die Änderung des Agglutinationstiters für die Beurteilung von Krankheitsfällen große Dienste leisten, z. B. wenn entschieden werden soll, ob es sich bei positivem Nachweis von Typhusbazillen im Stuhl oder im Urin um eine frische Infektion oder um einen Dauerausscheider handelt. Hier wird die Kurve der zu verschiedenen Zeiten ermittelten Agglutinationswerte des Blutserums häufig die Entscheidung herbeiführen können.

Zweifellos tritt aber zuweilen bei Typhusfällen, bei denen der Nachweis des Typhuserregers gelang, eine spezifisch agglutinierende Fähigkeit des Blutserums überhaupt nicht auf. Das Auftreten der Agglutinine muß daher an verschiedene Bedingungen geknüpft sein, die wohl in der individuellen Eigenart des infizierten Organismus mitbegründet sind, über die wir jedoch nichts Genaueres wissen.

Wenden wir uns nun zur Frage der **Spezifität der Gruber-Widalschen Reaktion**. Während man auf Grund des Gesetzes von der strengen Spezifität der Antikörper a priori annehmen sollte, daß eine besondere Agglutinationsfähigkeit für Typhusbazillen nur dem Blutserum solcher Menschen zukäme, die unter dem Einfluß von Typhusbazillen gestanden haben, liegen doch zahlreiche Beobachtungen vor, die dafür sprechen, daß gelegentlich auch bei Personen, die an anderen Krankheiten leiden, eine derartige Fähigkeit sich finden läßt. Namentlich für das Blutserum Ikterischer ist von den verschiedensten Seiten behauptet worden, daß es Typhusbazillen gegenüber in höherem Grade agglutinierend wirkt als normales Serum.

An der Richtigkeit dieser Behauptung ist nicht zu zweifeln, doch muß betont werden, daß ein solches Verhalten keineswegs ein regelmäßiger Befund ist. Damit ist die Annahme hinfällig, daß in das Blut übertretende Gallenbestandteile die Ursache der Agglutinationswirkung wären. Wie aber kann man hier den positiven Ausfall des Phänomens erklären? Ein Grund für diese auffällige Tatsache könnte darin zu suchen sein, daß in jenen Fällen mit positiver Agglutinationsreaktion wirkliche Infektionen den Anlaß zur Bildung der nachgewiesenen Agglutinine gegeben haben. Wir wissen, daß es bei der Typhuserkrankung sehr häufig zu einer Cholecystitis typhosa kommt und daß sich der Erreger sehr lange Zeit in der Gallenblase halten kann. Jene ikterischen Patienten brauchen keinen schweren Typhus durchgemacht zu haben, sie können, ohne daß sie nennenswerte Krankheitssymptome boten, unter der Einwirkung der Typhusbazillen gestanden, einen „Typhus ambulatorius“ gehabt haben. Wie häufig solche leichten Typhuserkrankungen vorkommen, dafür fehlen uns ja vorläufig genauere Kenntnisse. Ferner ist zu berücksichtigen, daß auch Infektionen mit Bakterien, die dem Typhusbazillus im System besonders nahe stehen, eine Steigerung der spezifischen Typhusagglutinine bedingt haben können. Es kann sich um Infektionen mit Bakterien aus der Gruppe des *Bacterium coli commune* handeln, die ja sehr häufig bei Lebererkrankungen primär oder sekundär eine wichtige Rolle spielen und dann eine „Mitagglutination“ des Typhusbazillus bewirken könnten. Mitagglutinationen können besonders leicht dann zu einer falschen Diagnose Veranlassung geben, wenn es sich um Infektionen mit Paratyphusbazillen handelt. Bei Besprechung des Paratyphus werden wir auf die sich hier bietenden Schwierigkeiten zurückkommen.

Wenn wir also kurz noch einmal die Leistungsfähigkeit der **Gruber-Widalschen Reaktion** beim Abdominaltyphus präzisieren, so ist folgendes festzustellen:

Durch einen negativen Ausfall der Reaktion ist keineswegs erwiesen, daß der Kranke nicht unter der Einwirkung von Typhusbazillen steht oder gestanden hat. In diesem Falle ist auch die Wirkung des Serums gegenüber Paratyphusbazillen zu prüfen. Auch hier würde ein negativer Ausfall der Reaktion nicht gegen

eine Infektion mit Paratyphusbazillen sprechen. Nur wenn das Agglutinationsphänomen unter Beobachtung der unerläßlichen Kontrollversuche deutlich positiv ist, kann ihm eine entscheidende Bedeutung zugesprochen werden. Es muß allerdings stets zur Vermeidung diagnostischer Irrtümer die Wirksamkeit des Serums gegenüber den wichtigsten typhusähnlichen Bakterien, den Paratyphusbazillen, zum Vergleich herangezogen werden unter genauer Bestimmung der einzelnen Grenzwerte. Wenn bei makroskopischer Beurteilung der Agglutination durch eine 100fache Verdünnung des zu prüfenden Serums nur Typhusbazillen deutlich zusammengeballt werden, während die Beeinflussung der anderen differentialdiagnostisch noch in Betracht kommenden Bakterien erheblich geringer ist, ist an einer zeitlich nicht weit zurückliegenden Typhusinfektion nicht zu zweifeln.

Ein unter den besprochenen Einschränkungen zweifellos positiver Ausfall der *Gruber-Widalschen* Reaktion ist, wie wohl heute allseits anerkannt, ein wichtiges diagnostisches Zeichen, das in dunklen Fällen sehr häufig den richtigen Weg zur Erkennung und Deutung der vorliegenden Krankheit zu weisen geeignet ist und bei Epidemien die Zugehörigkeit leichter oder bereits abgelaufener Fälle erkennen läßt. Besonders beweisend ist die Reaktion dann, wenn sie bei früheren Untersuchungen an demselben Patienten negativ befunden wurde. Man muß sich jedenfalls bei klinisch-diagnostischen Erwägungen stets vor Augen halten, daß nach dem Überstehen eines Typhus die Reaktion längere Zeit positiv bleiben kann. Bei zweifelhaften typhusverdächtigen Erkrankungen ist also stets zu prüfen, ob nicht vielleicht eine schon vor längerer Zeit abgelaufene Typhusinfektion für den positiven Ausfall der Reaktion verantwortlich zu machen ist.

Um dem Praktiker die Anstellung der Agglutinationsreaktion zu erleichtern, ist von *Ficker* ein „Typhusdiagnostikum“ angegeben worden, das durch die Firma *Merck-Darmstadt* in den Handel gebracht wird. Es besteht aus einer haltbaren Aufschwemmung abgetöteter und fein zerriebener Typhusbazillen, die genau der beigefügten Gebrauchsanweisung gemäß den einzelnen Serumverdünnungen zugesetzt wird. Der Erfolg der Reaktion wird, ohne daß ein Brutschrank gebraucht wird, nach 10–12 Stunden makroskopisch aus der Niederschlagswirkung beurteilt. Es muß eine völlige Klärung der Flüssigkeit in den betreffenden Röhrchen eingetreten sein. Der Hauptvorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß stets mit einer einwandfreien Kultur gearbeitet wird und eine einheitliche Methodik befolgt werden muß, die vergleichbare Resultate gewährleistet. Eine Außerachtlassung der erforderlichen Kontrollproben könnte aber auch bei Anwendung dieses Verfahrens leicht zu folgenschweren Irrtümern Veranlassung geben, zumal für ungeübte Untersucher, die mit dem Wesen der Agglutination nicht genug vertraut sind. Als Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist anzusehen, daß nur mit zwei Verdünnungen und nicht mit einer Skala gearbeitet wird, sodaß die Hemmungszonen, die sich in der Agglutinationswirkung frischer Kranken- und Rekonvaleszenten sera häufig bemerkbar machen (vgl. S. 220), übersehen werden können. Eine vergleichsweise Austitrierung des Serums gegenüber Paratyphusbazillen ist auch für diese Methode dadurch ermöglicht worden, daß ein dem Typhusdiagnostikum analog hergestelltes Paratyphusdiagnostikum im Handel erhältlich ist. Es wurde behauptet, daß das Arbeiten mit dem Diagnostikum ungefährlich sei, weil nicht mit Kulturen lebender Typhusbazillen gearbeitet würde; wir wissen heute aber, daß auch das Serum und der Blutkuchen der eingesandten Blutproben häufig Typhusbazillen enthält.

Auch der **Nachweis spezifischer Bakterioly sine im Krankenserum** läßt sich, wie *Pfeiffer* und *Kolle* fanden, zur retrospektiven Diagnose von Typhuserkrankungen benutzen. Über ihr Auftreten und Verschwinden im Blutserum gilt im allgemeinen das bei den Typhusagglu-

tininen Gesagte. Bindende Schlüsse lassen sich allerdings nur dann ziehen, wenn die Ergebnisse des *Pfeifferschen* Versuches oder des bakteriziden Reagenzglasversuches große Unterschiede gegenüber der bakteriolytischen Kraft des normalen Menschenserums erkennen lassen.

Über eine andere spezifische Reaktion des mit Typhusbazillen infizierten Organismus haben die Untersuchungen von *Chantemesse* Aufschluß gegeben. Dieser Autor stellte fest, daß in ähnlicher Weise wie bei Tuberkulösen durch Einträufung einer Tuberkulinlösung in den Augenbindehautsack charakteristische lokale Reaktionserscheinungen ausgelöst werden, die Konjunktiva der Typhuskranken eine analoge spezifische Empfindlichkeit gegen die Einträufung von Typhusgift zeigt. Wenn man eine konzentrierte Lösung von alten Typhusbouillonkulturen mit Alkohol präzipitiert, das Präzipitat trocknet und pulverisiert, so genügt $\frac{1}{50}$ mg des Pulvers, in einem Tropfen Wasser gelöst, um die sogenannte „**Konjunktivalreaktion**“ auszulösen. Das Phänomen kann nach den Angaben von *Chantemesse*, die auch von anderen Autoren mehrfach bestätigt worden sind, für die Frühdiagnose der Typhusinfektion verwertet werden. Temperatur und Allgemeinzustand werden durch die Applikation des Reagens nicht beeinflusst. Bei Gesunden oder anderweitig Erkrankten tritt einige Stunden nach der Einträufung der Giftlösung eine leichte Rötung der Konjunktiva mit Tränenträufeln ein, Erscheinungen, die nach wenigen Stunden wieder völlig schwinden. Bei Typhuskranken oder -Rekonvaleszenten ist die Reaktion viel stärker ausgeprägt, sie erreicht unter Bildung eines sero-fibrinösen Exsudates nach 6—12 Stunden ihr Maximum und hält bis zum nächsten Tage an. Über die Brauchbarkeit dieser Reaktion für die klinische Diagnose kann erst dann ein definitives Urteil abgegeben werden, wenn größere Erfahrungen über sie vorliegen. Der Tierversuch scheint insofern die Spezifität zu beweisen, als ausgesprochene Reaktionserscheinungen nur bei typhusinfizierten Tieren feststellbar sind. Das Verfahren ist an sich völlig unschädlich.

Kon-
junktival-
reaktion.

Auch andere Immunitätsreaktionen hat man für die Typhusdiagnostik zu werten gesucht, nämlich den Nachweis von Präzipitinen bzw. Präzipitinogenen, von Opsoninen, komplementbindenden Antikörpern, ferner die *Pfaundersche* Fadenreaktion, die *Meiostagminreaktion* und die Prüfung der veränderten Reaktionsfähigkeit der Haut auf die Einverleibung von Typhusantigenen. In der Praxis haben diese Prüfungen, wenn sie auch manche theoretisch interessante Ergebnisse zeitigten, eine allseits anerkannte Bedeutung nicht erlangt, sodaß sie hier nicht näher zu erörtern sind.

Eine aktive Immunisierung des Menschen, d. h. also eine **Schutzimpfung gegen Typhus** läßt sich nach den gleichen Prinzipien ausführen, wie die Immunisierung von Versuchstieren. Sie kommt in erster Linie in Frage für Truppenkörper bei Feldzügen in typhusdurchseuchten Ländern und ferner für Ärzte- und Pflegepersonal, das bei der Behandlung von Typhuskranken in besonderem Maße der Infektion ausgesetzt ist.

Schutz-
impfung.

Pfeiffer und *Kolle* verdanken wir ausführliche Untersuchungen über die beim Menschen auftretenden Antikörper und die Methodik der Schutzimpfung. Als Impfstoff dient eine Aufschwemmung abgetöteter Typhusbazillen. Als erste Impfdosis wird zunächst 1 Normaldosis (= 2 mg) 18stündiger Agarkulturmasse empfohlen, die in 1 ccm physiologischer

Kochsalzlösung gleichmäßig verteilt und durch 1—2stündige Erhitzung auf 60° C abgetötet werden soll. Wenn eine kulturelle Prüfung Sterilität ergeben hat, wird der Impfstoff subkutan, am besten zwischen Schlüsselbein und Brustwarze, injiziert. Die lokalen und allgemeinen Reaktionen, die nach Einverleibung dieser Impfdosis eintreten, bestehen in Temperatursteigerung, die bis etwa 39·5° gehen und von Schüttelfrost begleitet sein kann, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Erbrechen, ferner in Rötung, Schwellung und Druckempfindlichkeit der Injektionsstelle. Die Allgemeinerscheinungen dauern etwa 1 Tag, die lokalen 2—3 Tage an.

Wenn man das Blutserum von Personen, die sich dieser Schutzimpfung unterzogen haben, nach etwa 10 Tagen auf seine bakteriolytischen und agglutinierenden Fähigkeiten hin prüft, zeigt sich, daß der bakterizide Titer, der vor der Behandlung etwa 0·5 betrug, auf durchschnittlich 0·01—0·005 gestiegen ist, während der Agglutinationstiter, der vorher höchstens bei 0·1 lag, nunmehr 0·02—0·01 beträgt. Wenn eine hohe und vor allem eine langdauernde Immunität erzielt werden soll, müssen der ersten Injektion in Zwischenräumen von etwa 8 Tagen eine zweite mit der doppelten und eine dritte mit der 3—4fachen Dosis folgen. Die Reaktionen nach der zweiten und dritten Einspritzung pflegen an Intensität hinter derjenigen nach der ersten Injektion zurückzubleiben.

Die späteren Jahre brachten dann, als sich die Überzeugung von der Wirksamkeit einer spezifischen Schutzimpfung immer mehr Geltung verschaffte, mannigfache Verbesserungsvorschläge für die Herstellung von Impfstoffen. Diese bezogen sich im wesentlichen auf die Art der Abtötung der Bazillen, weil angenommen wurde, daß ein weniger denaturiertes Eiweiß, wie es bei vorsichtiger Abtötung erhalten würde, weniger Reizerscheinungen bei den Geimpften hervorrufen müßte. *Leishman* empfahl eine Abtötung bei 53°, *Fornet* bei 55°, *Russel* bei 56° (1 Stunde lang); *Levy* schüttelte die Aufschwemmungen längere Zeit mit Galaktose, *Vincent* mit Äther.

Fornet hat in neuerer Zeit die Verwendung eines eiweißarmen Impfstoffes empfohlen, von der Überzeugung ausgehend, daß lebende Typhusbazillen bei einem ausgezeichneten Immunisierungseffekt wesentliche Reaktionen des Körpers nicht auslösen und somit die beschriebenen Folgeerscheinungen der Impfungen nicht nur vermeidbar seien, sondern auch die Wirksamkeit der Injektionen verringerten. Er züchtet die Typhusbazillen 24 Stunden lang in *Langendorfscher* Salzlösung (NaCl 16·0, CaCl₂ 0·2, KCl 0·15, NaHCO₃ 0·2, Aq. dest. ad 2000·0), die mit 0·5% Pepton versetzt ist, tötet die Kultur dann durch Erhitzen auf 55° C während 55 Minuten ab, fügt 0·5% Karbolsäure zu und läßt die Kulturflüssigkeit gegen eine peptonfreie, aber sonst gleiche, ebenfalls karbolisierte Salzlösung dialysieren. Letztere wird 8 Tag lang täglich erneuert. Es wird dem Impfstoff auf diese Weise eine große Menge Pepton, das zum Aufbau des spezifischen Typhuseiweißes nicht gebraucht wurde, entzogen. Nach den Tierversuchen soll dieser Impfstoff sehr wirksam sein, er ist aber weniger toxisch als die anderen Impfstoffe, da er beim Meerschweinchen bei intrakutaner Injektion keine Reaktion hervorruft und auch beim Menschen fast gar keine lokale und nur sehr geringe allgemeine Krankheitserscheinungen bedingte.

Es fehlt bisher noch der experimentelle exakte Nachweis im Tierversuch und die Erfahrung in der Praxis, daß die modernen, angeblich reaktionslosen Impfstoffe wirklich das immunisatorisch leisten, was die Autoren auf Grund ihrer Theorien von ihnen behaupten. *Hetsch* immunisierte 6 Ärzte mit einem nach *Fornets* Angaben hergestellten Impfstoff und sah in jedem Falle lokale Reaktionen an der Impfstelle, die an Intensität den nach Einspritzung des *Pfeiffer-Kolleschen* Impfstoffes auftretenden nicht nennenswert

nachstanden. Die einzige dieser Versuchspersonen, bei der eine erhebliche Steigerung der Agglutinin- und Bakteriolysewerte im Blutserum erzielt wurde, hatte auch eine ausgesprochene Allgemeinreaktion durchgemacht.

Was wissen wir nun bisher über die Wirksamkeit der Schutzimpfungen?

Über das *Pfeiffer-Kollesche* Verfahren sind größere Erfahrungen bei den in den Jahren 1904—1907 im südwestafrikanischen Aufstandsgebiet verwendeten deutschen Truppen gesammelt worden. Aus dem Bericht *Kuhns*, der sich auf ein umfangreiches und sorgfältig bearbeitetes statistisches Material stützt, geht hervor, daß von den geimpften Mannschaften erheblich weniger an Typhus erkrankt sind, als von den ungeimpften, die unter den gleichen Bedingungen gelebt hatten.

Es entfielen (nach *Musehold*) unter einer einwandfrei vergleichbaren Gesamtzahl von 7287 Geimpften und 9209 Nichtgeimpften auf 1000 Geimpfte 51, auf 1000 Nichtgeimpfte dagegen 99, also fast doppelt so viel Typhuserkrankungen. Weiterhin ließ sich feststellen, daß, wenn Geimpfte vom Typhus befallen wurden, die Infektion meist wesentlich leichter verlief, als bei Nichtgeimpften. In deutlicher Weise illustrieren dies die Zählkarten, die über jeden einzelnen Typhusfall ausgestellt wurden. Die 1277 Zählkarten, welche sicher verwertet werden konnten, betrafen 906 Ungeimpfte und 371 Geimpfte, die sich bezüglich der Schwere der Infektion folgendermaßen verteilten:

Es erkrankten	von den Ungeimpften	von den Geimpften
leicht	331 (= 36·55%)	186 (= 50·13%)
mittelschwer	225 (= 24·85%)	96 (= 25·88%)
schwer	234 (= 25·80%)	65 (= 17·52%)
tödlich	116 (= 12·80%)	24 (= 6·47%)
	906	371

Noch beweiskräftiger werden die Ergebnisse, wenn man diejenigen, die nur einmal geimpft werden, als nicht genügend immunisiert außer Betracht läßt. Es erkrankten von den 2- und 3mal Geimpften leicht 51·21%, mittelschwer 29·44%, schwer 15·32%, tödlich 4·03%. Auch bezüglich der Nebenerkrankungen (Malaria, Ruhr usw.) und der Komplikationen (Lungenentzündung, Mandelentzündung, Bronchialkatarrh, Herzerkrankungen) fällt eine deutlich geringere Beteiligung der Geimpften gegenüber den Nichtgeimpften auf.

Zeit nach der Impfung	Von den 1mal Geimpften erkrankten				Von den 2mal Geimpften erkrankten				Von den 3mal Geimpften erkrankten			
	leicht	mittel- schwer	schwer	tödlich	leicht	mittel- schwer	schwer	tödlich	leicht	mittel- schwer	schwer	tödlich
1. Woche	1	—	2	—	2	—	2	—	—	—	—	—
2. „	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
3. „	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
4. „	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
2.—6. Monat	30	11	12	5	52	22	12	3	23	11	4	1
7.—12. „	13	7	2	5	20	11	10	1	12	7	3	1
über 12 Monate	13	5	11	4	12	14	4	4	1	8	3	—
Summa	59	23	27	14	91	47	28	8	36	26	10	2

Mehrmalige Impfungen verliehen nicht nur besseren Schutz gegen die Erkrankung, sondern schützten auch in höherem Grade vor einem

tödlichen Ausgang. Bei den zweimal Geimpften kam erst auf 22 Erkrankungen, bei den dreimal Geimpften sogar erst auf 36, bei den Nichtgeimpften dagegen schon auf 6—7 Erkrankungen ein Todesfall.

Ähnlich sind die Erfolge einer analogen Schutzimpfungsmethode, welche die Engländer seit längeren Jahren üben und namentlich in ihren Kolonien vielfach erprobt haben. Diese von *Wright* ausgearbeitete Methode besteht darin, daß anstatt der Agarkultur-Aufschwemmungen Bouillonkulturen von Typhusbazillen abgetötet und ebenfalls subkutan injiziert werden. Die zu verwendenden Dosen werden durch ein umständliches Verfahren nach der Durchsichtigkeit des Impfstoffes und der toxischen Wirkung im Tierkörper berechnet. Der Verwendung von Bouillonkulturen stehen erhebliche Bedenken entgegen, einmal wegen der größeren Schwierigkeit einer exakten Dosierung, sodann wegen der Gefahr der Verunreinigung der Bouillonkulturen. Die Erfahrungen, welche die Engländer mit der Typhusschutzimpfung in Indien, Malta, Südafrika bei ihren Truppen und auch in England selbst bei der Immunisierung des Pflegepersonals in den Hospitälern gemacht haben und die sich im ganzen auf über 100 000 Impfungen erstrecken, lassen erkennen, daß die aktive Immunisierung zwar keinen absoluten Schutz gegen Typhusinfektionen gewährt, daß aber die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern unter den Geimpften hinter denjenigen bei den Ungeimpften erheblich zurückstehen. So berichtet z. B. *Leishman*, daß von 18 483 Mann der in Gibraltar, Malta, Südafrika, Ägypten und Indien stehenden Truppen, die in gleichem Maße der Infektion ausgesetzt waren, 6815 Mann geimpft, 11 668 Mann nicht geimpft wurden. Von den Geimpften erkrankten an Typhus 56 Mann ($=5.39\%$ der Kopfstärke), von den Nichtgeimpften 272 ($=30.4\%$). Die Mortalität der Erkrankungen bei den Geimpften betrug 8.9% , bei den Nichtgeimpften 16.9% , also fast das Doppelte.

Auch andere Autoren haben in großer Zahl über zweifelsfreie Erfolge der Schutzimpfungen berichtet. In Indien soll nach Einführung der Impfungen die auf 1000 berechnete Typhusmorbidität von 15.6 auf 2.3, in den Vereinigten Staaten (wo der *Russelsche* Impfstoff in der ganzen Armee obligatorisch eingeführt ist) von 3.2 auf 0.8, in Japan von 14.5 auf 1.0 gesunken sein. Ein sicheres Urteil darüber, ob die neueren Impfstoffe dem *Pfeiffer-Kolleschen* oder dem *Wrightschen* Verfahren gegenüber besondere Vorzüge besitzen, läßt sich zur Zeit noch nicht fällen.

Während des Weltkrieges 1914/18 wurde die Typhusschutzimpfung im deutschen Heere zunächst nur dort angewendet, wo der Typhus bei der bürgerlichen Bevölkerung des besetzten Gebietes herrschte und auf die Truppen übergriff. Als aber Ende September 1914 die Seuche allgemein, namentlich bei den Kolonnen, zunahm, wurde durch den Chef des Feldsanitätswesens die planmäßige Durchimpfung des ganzen Heeres veranlaßt. Der verwendete Impfstoff enthielt im Kubikzentimeter $\frac{1}{3}$ Ose Agarkulturmasse, wurde durch einstündige Erhitzung auf $53-55^{\circ}\text{C}$ abgetötet und nach der Sterilitätsprobe mit 0.5% Phenol versetzt. Er war polyvalent, d. h. er wurde aus 6 verschiedenartigen, von verschiedenen Stellen der Kriegsschauplätze gewonnenen und hinsichtlich ihrer immunisierenden und reaktionsauslösenden Wirkung vorher erprobten Stämmen hergestellt. Die für die Massenbereitung des Impfstoffes maßgebenden Erfahrungen hat *Ungermann* zusammenfassend mitgeteilt. Impfstoff, der im Verlaufe eines halben Jahres nach der Herstellung nicht verbraucht war, wurde aus den Depots zurückgezogen, weil eine längere unverminderte Wirksamkeit nicht unter allen Umständen gewährleistet erscheint.

Jeder Mann erhielt 3 Einspritzungen, die durch 7tägige Abstände voneinander getrennt sein sollten. Bei der ersten wurde 0.5 cm des Impfstoffes injiziert, bei der zweiten und dritten je 1 cm . Der durch diese 3zeitige Impfung erzielte Impfschutz wurde auf 8 Monate angenommen. Nach Ablauf dieser Zeit war, wenn die Infektionsgefahr fortbesteht, eine Wiederimpfung vorzunehmen, für die 2 in einem Abstand von mindestens 7 Tagen auszuführenden Einspritzungen von 0.5 cm und 1 cm Impfstoff genügen. Später etwa noch erforderliche Wiederimpfungen (nach abermals 8 Monaten usw.) erfordern nur eine einmalige Injektion von 0.5 cm Impfstoff. Die Reaktionen nach den Impfungen waren — besonders nach der 1. Einspritzung — meist deutlich ausgesprochen, gingen aber schnell vorüber und waren jedenfalls nicht so erheblich, daß sie die Gefechtsbereitschaft der Truppen in Frage stellten.

Wenn auch zahlenmäßige exakte Belege für die Wirkung der Schutzimpfungen für die ganze Armee naturgemäß noch nicht vor-

liegen, so drängt doch das Verhalten des Typhus unter den vielen Millionen Menschen, die dem Heere und seinem Gefolge angehörten und jahrelang in den verschiedensten, zum Teil stark typhusdurchseuchten Ländern unter oft recht ungünstigen hygienischen Bedingungen zu leben gezwungen waren, jedem, der nicht von vornherein eine gegenteilige vorgefaßte Ansicht verfechten will, unzweifelhaft den Allgemeineindruck auf, daß der im Gegensatz zu allen früheren Kriegen so außerordentlich günstige, die Friedensmorbidityt des Heeres von 0.52‰ kaum übersteigende Zugang an Typhuskranken in erster Linie dem Impfschutz zu danken war. Zufälligkeiten können bei einem solchen Riesenmaterial keine entscheidende Rolle spielen. Der Genius epidemicus z. B. kann nicht als bedeutungsvoll angesehen werden, wenn inmitten einer stark und schwer von der Krankheit befallenen ungeimpften Zivilbevölkerung die Truppen nahezu völlig vom Typhus verschont blieben und fast durchweg nur atypische leichte Erkrankungen aufzuweisen hatten, und wo auch bei der Zivilbevölkerung sofort eine Abschwächung des Krankheitsverlaufes eintrat, wenn sie geimpft wurde. Es sei hierzu das von *Hünemann* mitgeteilte Beispiel einer Großstadt im besetzten feindlichen Gebiete angeführt, in der infolge einer Wasserleitungsepidemie über 1000 Einwohner an Typhus erkrankten und davon 17% starben, während bei unseren schutzgeimpften Besatzungstruppen nur sehr wenige Erkrankungs- und keine Todesfälle auftraten.

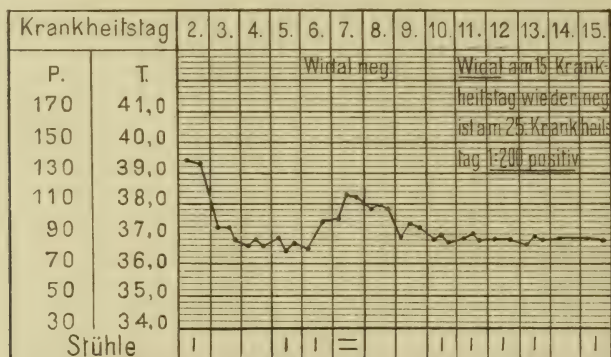
Den günstigen Einfluß der allgemeinhygienischen Maßnahmen bei der Typhusbekämpfung ableugnen oder verkleinern zu wollen, wäre natürlich falsch. Auf ihre strengste Durchführung und weitmöglichste Verbesserung ist mit vollem Recht überall und immer wieder der größte Wert gelegt worden, und sicherlich haben außer ihnen auch die genaue gesundheitliche Überwachung der Truppen, die rasche Abschiebung aller Krankheitsverdächtigen usw. wesentlich zu den Erfolgen beigetragen. Aber für sich allein würden diese Maßnahmen niemals den auf allen Kriegsschauplätzen gleich auffälligen Unterschied in der Typhusfrequenz der ersten Kriegszeit und der späteren Jahre hervorgerufen haben. Dazu waren die Schwierigkeiten, einwandfreie allgemeinhygienische Verhältnisse zu schaffen, trotz aller Bemühungen im Kriege viel zu groß und vor allem je nach der Eigenart der besetzten Gebiete und nach der Art der Kriegführung (Stellungskrieg — Bewegungskrieg) zu verschiedenartig. *Hünemann* hat für eine große Anzahl von Divisionen bis zum Ende des Jahres 1915 die Typhuszugänge kurvenmäßig zusammengestellt und mit großer Regelmäßigkeit ein steiles Absinken der Kurve schon in der Zeit der Impfungen oder kurz nach deren völliger Durchführung festgestellt. Ein mit dem Vorjahr irgendwie vergleichbarer Anstieg der Kurven blieb im Jahre 1915 überhaupt aus, obwohl es — wie die Einzelerkrankungen unter den Truppen und die zahlreichen Typhusfälle unter den Landesbewohnern beweisen — an Infektionsstoff nicht fehlte.

Ebenso wie die Choleraschutzimpfung gewährt auch die Typhusimpfung keineswegs allen Geimpften einen sicheren Schutz vor der Erkrankung. Wir müssen annehmen, daß es einzelne Menschen gibt, die nach den wenigen Impfstoffeinspritzungen gar keine oder nur geringe Immunkörper bilden oder den erlangten, an sich ausreichenden Immunitätsgrad unter besonderen Verhältnissen rasch wieder verlieren. Außerdem könnte das Versagen der Schutzimpfung in manchen Fällen durch die starke Schwächung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen erklärt werden, die im Kriege oft durch hochgradige Erschöpfung und vorübergehende schlechte Ernährung bei besonders angestregten Truppen verursacht wird. Aber das Zustandekommen größerer Epidemien wird — das haben die jetzigen Kriegserfahrungen deutlich gezeigt — durch die allgemein durchgeführte Schutzimpfung verhütet und damit hat der Typhus als Heeresseuche seine Schrecken verloren. Erst die spätere Kriegsgeschichte wird das große Verdienst von *Pfeiffer* und *Kolle* ins rechte Licht setzen, die das Schutzimpfungsverfahren zu einer leicht und sicher anwendbaren Waffe gegen diese Krankheit ausgebildet haben.

Besonders auffallend und lehrreich ist die Veränderung in den Krankheitserscheinungen und im Verlauf, die der Typhus im Heere nach Durchführung der Impfungen erfahren hat. Alle inneren Kliniker, die sich in den Seuchenlazaretten dem Studium des Kriegstyphus hin-

gegeben haben, sind darin einig, daß wir es bei den trotz Impfung Erkrankten mit einem Krankheitsbild zu tun haben, das erheblich milder ist als der im Frieden beobachtete Typhus und dessen klassische Erscheinungen kaum jemals erkennen läßt. Die Fieberdauer wird erheblich abgekürzt (Fig. 68), das Allgemeinbefinden ist viel besser, namentlich treten die toxischen Gehirnerscheinungen mehr zurück. Herztätigkeit und Puls verhalten sich günstiger; es treten weniger Komplikationen auf, besonders sind Darmblutungen, Herzmuskelaaffektionen, Thrombosen bzw. Phlebitiden seltener. Auch der Respirationstraktus wird weniger häufig und in milderem Grade befallen (*Goldscheider und Kroner*). Die Rekonvaleszenz verläuft meist auffällig leicht und schnell. Die Mortalität ist bei den trotz der Impfung Erkrankten erheblich geringer als bei den Ungeimpften. Nach dem von *Hünemann* veröffentlichten Zahlenmaterial, das sich auf viele Millionen von Impfungen stützt, betrug sie bei den Ungeimpften 9·6% (etwa entsprechend der Sterblichkeit an Typhus in den Friedenslazaretten), bei Impfungen mit 1 Einspritzung 8·7%, mit 2 Einspritzungen 6·6%, mit 3 Einspritzungen 5·3%, mit im ganzen 4 und mehr Einspritzungen (also nach 8monatiger Pause Wiedergeimpften) 2·6%. Bei dem Seuchenlazarettpersonal betrug die Letalität

Fig. 68.



Abortiver Verlauf des Typhus bei einem vor mehreren Monaten 2mal Schutzgeimpften.
(1 = fester Stuhl, — = flüssiger Stuhl). Nach *Brugsch und Schittenhelm*.

der Ungeimpften 20%, der Geimpften 6·4%. Die absolute Zahl der Typhus-todesfälle stellte sich in den Monaten Oktober bis Dezember 1914 — also vor Durchführung der Schutzimpfungen — 8·5mal höher als in den gleichen Monaten 1915.

Zu bemerken ist noch, daß die Schutzimpfungen außer der auffälligen Veränderung des klinischen Gesamtkrankheitsbildes auch einige Folgeerscheinungen mit sich bringen, deren Kenntnis für die diagnostischen Untersuchungen wichtig ist: Die Milz zeigt infolge der Impfungen öfter eine mäßige Vergrößerung, die mehrere Wochen bestehen bleiben kann. Das Blutbild weist Veränderungen auf, die denen eines beginnenden Typhus entsprechen. Nach rasch vorübergehender Vermehrung speziell der neutrophilen Leukozyten tritt eine ausgesprochene Leukopenie auf; die Zahl der Neutrophilen sinkt, die der Lymphozyten steigt. Erst 3—4 Wochen nach der letzten Einspritzung pflegt das normale Blutbild zurückzukehren. Da infolge der Schutzimpfung im Blute Typhusagglutinine auftreten, hat die *Gruber-Widal*-sche Reaktion bei unklaren Erkrankungen ihren diagnostischen Wert verloren. Man hat den Ausfall der Agglutinationsprobe dann als für die Typhusdiagnose bei Geimpften verwertbar ansehen wollen, wenn der Titer während der Erkrankung stieg; aber auch in letzterem Falle ist äußerste Vorsicht geboten, weil zweifellos ein Steigen der Agglutinationswerte auch durch andere fieberhafte, sicher nicht typhöse Erkrankungen vorübergehend bedingt werden kann. Bemerkenswert ist schließlich die Erfahrung, daß der kulturelle Nachweis der Typhus-

bazillen bei Typhuserkrankungen Geimpfter viel seltener und schwieriger (nach längerer Anreicherung) gelingt, als bei Nichtgeimpften. Als Ursache hierfür muß man die Anhäufung bakterizider Stoffe im Blut der Geimpften ansehen, die den Übertritt der Bazillen in das Blut erschweren.

Um die Herstellung antitoxisch wirksamer Typhussera zwecks Vornahme einer **Serumtherapie** haben sich verschiedene Forscher bemüht.

Serum-
therapie.

Chantemesse hat über günstige Erfolge mit einem Serum berichtet, das er durch langdauernde Immunisierung eines Pferdes mit Typhuskulturfiltraten und weiterhin mit sehr großen Dosen lebender Typhusbazillen gewonnen hatte. Bei 100 Typhuskranken, die mit diesem Serum behandelt wurden, hatte er nur 43% Todesfälle, im Gegensatz zu den nach den alten Methoden Behandelten in anderen Pariser Krankenhäusern, wo die Sterblichkeit 18% betrug. Das Serum soll, in kleinen Dosen subkutan injiziert, im Verlauf der ersten 10 Tage einen deutlichen Abfall des Fiebers, Hebung des Blutdrucks, Rückgang der Benommenheit und auffallende Besserung des Allgemeinbefindens bewirken. In seltenen Fällen wurde eine zweite Injektion nötig. Die Wirkungsweise des Serums erklärt sich der Autor im wesentlichen durch die Anregung der Opsoninproduktion im kranken Organismus. Eine Bestätigung der Angaben von *Chantemesse* wurde von *Josias*, *Brunow* und *du Mesnil* erbracht, jedoch wurde das Serum von anderer Seite nicht weiter angewendet. Es handelt sich bei diesem von *Chantemesse* hergestellten Präparat „weniger um ein Typhusserum, als um ein sensibilisiertes Typhusvaccin“, mit dem *Besredka* bei sehr kleinen Dosen schon gute Erfolge erzielte.

Meyer und *Bergell* verwendeten zur Immunisierung ihrer Tiere zunächst native, später durch Vorbehandlung der Bakterien mit flüssiger Salzsäure bei tiefer Temperatur gewonnene Endotoxine und schließlich Bouillonkulturfiltrate. Sie injizierten von dem auf diese Weise gewonnenen, gleichzeitig antiinfektösen und antitoxischen Serum 30 bis 60 cem und wollen auch bei 2 völlig desperaten Typhusfällen Heilung erzielt haben.

Kraus und *c. Stenitzer* immunisierten Pferde und Ziegen mit Bouillonfiltraten und Agarkulturextrakten. Bei 30 Fällen, die mit subkutanen Injektionen von 20 bis 40 cem dieses Serums behandelt wurden, soll sich nach einigen Tagen ein günstiger Einfluß auf die Temperatur und das Allgemeinbefinden bemerkbar gemacht haben.

Ladke sah ebenfalls gute Erfolge nach intravenöser Injektion von 10–20 cem eines Serums, das er an Ziegen durch Immunisierung mit den durch Pepsin-Salzsäuredigestion großer Bakterienmengen erhaltenen Typhusgiften gewonnen hatte.

Matthes immunisierte Tiere mit von Pepsin verdauten Typhusbazillen und erhielt auf diese Weise ein nicht bakteriolytisch wirkendes Serum, von dem 0.002 cem gegen die doppelte tödliche Dosis Schutz verliehen.

Allgemein anerkannte Erfolge hat die Serumtherapie des Typhus noch nicht aufzuweisen. Die Zahl der Fälle ist noch viel zu gering, als daß aus ihnen maßgebende Schlüsse auf eine gleichmäßige spezifische Wirksamkeit des Serums gezogen werden könnten. Interesse bieten die Versuche insofern, als sie zeigen, daß die Typhussera trotz ihrer bakteriziden Eigenschaften eine Schädigung des Körpers durch Endotoxine, die durch sie in Freiheit gesetzt wurden, nicht herbeiführten, vielleicht infolge ihres Gehaltes an Anti-Endotoxinen. Sie waren völlig unschädlich. Auch über die therapeutische Wirkung der Typhusimpfstoffe, die vielfach am Kranken erprobt wurde, läßt sich noch kein abschließendes Urteil fällen. Ehe nicht die Frage der Giftbildung des Typhusbazillus weiter geklärt ist, sind die Aussichten auf systematische Ausgestaltung einer spezifischen Behandlungsweise des Abdominaltyphus nur gering.

Die **Verbreitungsweise des Abdominaltyphus** ist eine mannigfache. Wir hatten gesehen, daß dem Typhusbazillus auch außerhalb des menschlichen Körpers eine nicht unbeträchtliche Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse zukommt und daß er sich unter be-

Epidemi-
logie.

sonders günstigen äußeren Bedingungen längere Zeit in virulentem Zustande in der Außenwelt halten kann. Infolgedessen sind unter Umständen auch die verschiedensten Möglichkeiten gegeben, wie der Mensch mit ihm in Berührung kommt. Aber wie dunkel auch mitunter die Wege sind, auf denen die Erreger dieser Krankheit übertragen werden, immer bildet der kranke Mensch die Hauptquelle für neue Typhusinfektionen.

Wie die Typhusbazillen aus dem kranken Organismus ausgeschieden werden, wurde schon oben auseinandergesetzt. Wir wissen, daß außer den Fäzes, die früher als alleinige Quelle für Weiterverbreitungen angesehen wurden, häufig der Harn in Betracht kommt, ferner in selteneren Fällen auch das Sputum von Patienten, die an Typhuspneumonien oder -bronchitiden leiden, noch seltener wohl der Eiter posttyphöser Abszesse.

Die Fäzes Typhuskranker enthalten, wie bereits früher erwähnt, zeitweise große Mengen von Typhusbazillen, und zwar nicht nur während der eigentlichen Erkrankung, sondern mitunter noch lange Zeit nach deren Ablauf. Man ist der Frage, wie lange Typhusrekonvaleszenten noch Typhusbazillen ausscheiden, erst in den letzten Jahren gegenübergetreten und hat gefunden, daß diese Zeit in der Regel 8 bis 10 Wochen, in gar nicht seltenen Fällen aber viele Monate, ja Jahre beträgt.

Dauerausscheider.

Man nennt Rekonvaleszenten, die über 10 Wochen vom Beginn der Erkrankung an Typhusbazillen mit dem Kot oder dem Urin ausscheiden, „chronische Bazillenträger“ oder besser „**Dauerausscheider**“. Durch die Untersuchungen von *v. Drigalski*, *Forster* und *Kayser*, *Lentz* u. a. ist festgestellt, daß als Brutstätte der *Eberth-Gaffkyschen* Stäbchen in diesen Fällen vorwiegend die Gallenblase anzusehen ist.

J. Koch wies bei einem in den ersten Stadien der Krankheit tödlich verlaufenen Typhusfall durch histologische Untersuchungen in den Papillen der entzündlich veränderten Mukosa der Gallenblase Bazillennester nach, die wegen ihrer Beziehungen zu den Kapillaren als kapilläre Embolien aufzufassen waren. Es muß auf Grund dieser Befunde, die auch durch die Ergebnisse von Tierversuchen (*Chiarolanza*) bestätigt wurden, angenommen werden, daß die Infektion der Gallenblase nicht, wie man zunächst allgemein annahm, mit der Gallensekretion erfolgt, sondern durch das Auswandern der Bazillen aus den Kapillaren der Gallenblasenwand. Das Gleiche gilt zweifellos für die entzündete Schleimhaut der Gallengänge und der Gallenkapillaren.

In der Gallenblase siedeln sich die Typhusbazillen an und wuchern saprophytisch fort, von hier aus werden sie bald kontinuierlich, in anderen Fällen schubweise immer wieder dem Darminhalt beigemischt. Es ist nicht nötig, daß dabei immer schwerere anatomische Veränderungen der Gallenblase vorliegen, vielmehr findet man in der Regel nur eine geringe Infiltration der Schleimhaut. In anderen Fällen dagegen besteht ein mehr oder minder heftiger Katarrh, der häufig zur Steinbildung und deren Folgen führt. Im Inneren von Gallensteinen sind in solchen Fällen wiederholt lebende Typhusbazillen nachgewiesen worden. Mit dieser Tatsache stimmt auch die Erfahrung sehr gut überein, daß einen großen Bruchteil der Dauerausscheider Frauen stellen, die ja bekanntlich wesentlich häufiger als Männer — nach *Naunyn* $4\frac{1}{2}$ mal so oft — an Gallensteinen leiden. *Lentz* sah unter 22 Bazillenträgern 16 Frauen. Die Dauerausscheider bringen mit ihren Darmentleerungen

ungeheure Mengen von Typhusbazillen in die Außenwelt, sehr oft findet man auf den beschickten Platten geradezu Reinkulturen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich der Ausscheidung von Typhusbazillen durch die Harnwege. Auch hier können noch monatelang nach Ablauf der Krankheit die Erreger mit dem Urin entleert werden.

Über die Entstehung der Typhusbakteriurie haben wir bereits kurz gesprochen. Man muß annehmen, daß die infektiösen Infarkte oder durch Ansiedlung der Typhusbazillen verursachte Entzündungsprozesse, die sich in der Niere während des Höhestadiums der Krankheit gebildet haben, unter Umständen längere Zeit fortbestehen und daß von hier aus, wenn offene Verbindungen mit den Harnableitungswegen geschaffen sind, die Bazillen in den Urin übertreten. Über die Häufigkeit und Dauer der Typhusbakteriurie bei Dauerausscheidern sind wir noch nicht so genau orientiert wie über die gleichen Verhältnisse bezüglich der Fäzes; wir können aber wohl annehmen, daß hier derartig langdauernde Ausscheidungen von Typhusbazillen, wie sie bei den Stuhluntersuchungen der Dauerausscheider ermittelt wurden, seltener vorkommen. Vielfach wird die Brutstätte der Typhusbazillen auch die Harnblase sein. Es besteht dann eine spezifische Typhuszystitis.

Epidemiologisch kommt den Dauerausscheidern eine außerordentlich wichtige Rolle zu. Sie fühlen sich vollständig gesund und haben in der Regel keinerlei Störungen von seiten ihrer Darm- und Harnfunktionen aufzuweisen. Namentlich in ländlichen Verhältnissen, wo hinsichtlich der Beseitigung der menschlichen Entleerungen so freie Anschauungen herrschen, wird durch sie naturgemäß die Weiterverbreitung der Seuche in früher ungeahnter Weise begünstigt. Die Ausscheidung der Typhusbazillen mit dem Harn ist hier eigentlich noch gefährlicher, als diejenige mit den Fäzes, weil die Zahl der Bazillen im Harn größer zu sein pflegt. *Petruschky* berechnete, daß in einem von ihm beobachteten Fall 180 Millionen Typhusbazillen in 1 ccm Harn ausgeschieden wurden. Harn wird nicht nur häufiger entleert, als Stuhlgang, sondern er wird auch viel öfter außerhalb der Aborte gelassen und kann somit leichter zu einer Infektion von Brunnen, Bächen usw. führen (*Kutscher*).

Ähnlich wie bei den Rekonvaleszenten liegen die Verhältnisse bei Menschen, die ganz leichte Formen des Typhus durchmachen. Die Häufigkeit der Fälle, die als **Typhus ambulatorius**, Typhus levissimus, Typhus afebrilis bezeichnet werden, ist uns erst zum Bewußtsein gekommen, als bei Epidemien umfangreiche bakteriologische Untersuchungen bei allen Personen vorgenommen wurden, die auch nur ganz leichte Verdauungsstörungen boten. Ebenso steht es mit den gar nicht so seltenen Fällen, in denen der Typhus unter klinisch ganz unverdächtigen Erscheinungen verläuft und wo die Diagnose auf Malaria, Influenza, Neurasthenie usw. gestellt wird. Daß beim Typhus keineswegs immer krankhafte Symptome von seiten des Darmkanals zu bestehen brauchen, ist bekannt. Eine besondere Bedeutung kommt in dieser Beziehung den Kindern zu, die ja meist in wesentlich leichter Form an Typhus erkranken, als Erwachsene, und die auch in bezug auf die Deponierung ihrer Exkrete besonders gefährlich sind.

*Typhus
ambu-
latorius.*

An dieser Stelle sei auch kurz auf die Befunde von Typhusbazillen im Blute bei Personen hingewiesen, die bei der Obduktion keinerlei charakteristische Befunde am Darm erkennen lassen. Derartige Beobachtungen sind in der Literatur mitgeteilt worden z. B. von *Busse*, der bei 2 Fällen von Miliartuberkulose einwandfrei eine Kultur von Typhusbazillen aus dem zirkulierenden Blut erhielt. Es muß als wahr-

scheinlich angenommen werden, daß es sich hier um Bazillenträger handelte, bei denen die Typhusbazillen eine Erkrankung des Darmes nicht bewirkten, später aber, als die allgemeine Widerstandskraft des Organismus durch das tuberkulöse Leiden geschwächt wurde, die Darmwand passierten und in die Blutbahn vordrangen. Auch bei echten Typhusinfektionen können unter Umständen die Veränderungen am lymphatischen Apparate des Darmes so gering sein, daß sie nach kurzer Zeit als pathologische Leichenbefunde nicht mehr nachweisbar sind, obwohl sie die primären Ansiedlungsstätten der Typhusbazillen und den Ausgangspunkt der Blutinfektion bildeten.

*Bazillen-
träger.*

Auch bei völlig Gesunden aus der Umgebung Typhuskranker hat man, genau so, wie wir es früher für die Cholera besprochen haben, Typhusbakterien in den Dejektionen gefunden (sog. „Bazillenträger“).

Über die Häufigkeit und die Bedeutung der Dauerausscheider und Bazillenträger hat *Frosch* nach den Beobachtungen der Typhusbekämpfungsanstalten im Südwesten Deutschlands folgende Zahlen veröffentlicht. Unter 6708 Typhusfällen, die im Laufe von 3 Jahren behandelt wurden, konnten als „vorübergehende Träger“ (Bazillenausscheidung bis zu drei Monaten) 144 Personen (= 2.15%) ermittelt werden, als „Dauerausscheider“ (hier wird Bazillenausscheidung von drei Monaten und mehr verrechnet) 166 (= 2.47%). Von diesen 310 Trägern gingen in der 3jährigen Berichtszeit 276 Infektionen (215 sehr wahrscheinliche und 61 mutmaßliche) aus. Bezogen auf die Gesamtzahl der 6708 Typhuserkrankungen dieses Zeitraumes würden also nur 4.11% aller Infektionen auf Dauerausscheider und Bazillenträger entfallen sein. 228 dieser 276 Infektionen ereigneten sich, bevor die betreffenden Personen als Träger festgestellt waren, und nur 48 Infektionen (= 0.7% aller Infektionen des Berichtszeitraumes) nach deren Ermittlung. Wenn diese Zahlen naturgemäß auch nur bedingten Wert haben, so sind sie doch von Bedeutung für die Beurteilung der Frage.

Eine besondere Bedeutung kommt den in Küchen- und Nahrungsmittelbetrieben beschäftigten Dauerausscheidern zu. In einer Irrenanstalt wurden z. B. durch eine in der Gemüseputzküche beschäftigte Imbezille, die später als Trägerin ermittelt wurde, zwei zeitlich übereinstimmende, räumlich aber weit entfernte Infektionen verursacht. Eine andere Dauerausscheiderin infizierte im Laufe von 12 Jahren jedesmal beim Zuzug neuer Dienstleute im ganzen 15 Personen. *Friedel* hat von einer Dauerausscheiderin berichtet, die als Köchin im Verlaufe von 8 Jahren in 8 Familien nacheinander 24 Erkrankungen verursachte.

Die Bemühungen, die Typhusbazillenträger durch therapeutische Maßnahmen unschädlich zu machen, haben bisher voll befriedigende Ergebnisse nicht gehabt.

Den Prüfstein für derartige Behandlungsverfahren müssen die alten Fälle bilden, denn bei frischeren Fällen, in denen es noch nicht zur Bildung schwererer entzündlicher Veränderungen in den Gallenwegen gekommen ist, hört die Bazillenausscheidung oft auch ohne therapeutische Beeinflussung plötzlich auf. Die verschiedenartigsten Mittel sind hier erprobt worden: Autovakzinen, allgemeine innere Desinfizientien, Neosalvarsan, Collargol, Natrium salicylicum, Kupfer- und Silberpräparate, formaldehydhaltige Desinfizientien, Borovertin, Helmitol usw., ferner Tierkohle mit Jodtinktur und Thymol, Thymoform, Thymolester, Methylenblau, Urotropin, Hefepräparate, Yoghurt u. v. a. Aus den Arbeiten von *Küster & Günzler* und von *Bunke* ersehen wir, daß wohl in Einzelfällen eine günstige Wirkung auf die Bazillenausscheidung eintreten kann, daß wir aber in keinem der genannten Medikamente ein zuverlässiges Heilmittel für Typhusbazillendauerausscheider besitzen. Das Problem der chemischen Darmdesinfektion ist, wie *Gottlieb* betont, von einer befriedigenden Lösung noch weit entfernt. Deshalb gelingt auch die Abtötung der pathogenen Bakterien im Darm nicht, vor allem, wenn sie sich wie bei den Dauerausscheidern, in der Tiefe der Drüsen, in der Gallenblase und den Gallenwegen befinden.

Stuber sucht die Abtötung der Typhusbazillen in den Gallenwegen — dort ist die Hauptansiedlungsstätte bei den Dauerausscheidern — und in der Galle dadurch zu erreichen, daß er ein Desinfiziens an eine Substanz kuppelt, von der wir wissen, daß sie in der Leber zerlegt wird und dort das Desinfiziens freigeben muß. Er wandte Zystinquecksilber und später Zysteinquecksilber an und erzielte bei einer großen Zahl von Bazillenträgern in durchschnittlich 2–3wöchiger, bei hart-

näckigen Fällen aber auch längerer Behandlung (3mal tgl. 0.2 g innerlich), daß die Kranken bazillenfrei wurden. Allerdings handelte es sich fast durchweg um Fälle, bei denen erst 3—5 Monate nach dem Überstehen des Typhus (oder Paratyphus) vergangen waren. Daß auch dieses Verfahren nicht selten versagt, besonders bei alten Fällen, hat *Geiger* gezeigt; aber es wird doch schon viel gewonnen sein, wenn es sich bestätigen sollte, daß es bei frischen Fällen gute Aussichten bietet und vielleicht bei prophylaktischer Anwendung die Daueransiedlung der Typhusbazillen in den Gallenwegen verhindert. Beim Gebrauch des Präparates ist Vorsicht geboten, damit beim Auftreten von Quecksilbervergiftungserscheinungen (Stomatitis, Durchfällen usw.) die Behandlung rechtzeitig unterbrochen werden kann.

Auch die Hoffnung, daß man auf chirurgischem Wege durch Exstirpation der bei fast allen Dauerausscheidern pathologisch veränderten Gallenblase, namentlich der Schleimhaut weiterkomme, hat sich nicht erfüllt. Ein dauerndes Aufhören der Ausscheidung wurde in den von *Dehler* u. a. mitgeteilten, sorgfältig kontrollierten Fällen durch die Operation nicht erreicht. Anscheinend wuchern die Bazillen bei den Dauerausscheidern nicht nur auf der Schleimhaut der Gallenblase, sondern auch in der entzündeten Schleimhaut der Gallengänge und in den Gallenkapillaren; möglicherweise kommen auch noch andere Körperorgane in Betracht.

Die Typhusschutzimpfung hat sich weder zur Unschädlichmachung der Bazillenträger bewährt, noch kann sie zum Schutze der von solchen unmittelbar bedrohten Personen allgemein eingeführt werden.

Für die Verbreitung des *Eberth-Gaffkyschen* Bazillus in der Natur sind, wie wir sahen, die mannigfachsten Gelegenheiten geboten. Bei der Übertragung der Erreger auf den Menschen sind nun zwei Arten der Verbreitung möglich, die zwar bei Epidemien vielfach nebeneinander vorkommen, aber dennoch prinzipiell zu unterscheiden sind. Es sind dies: 1. die Übertragung durch zahlreichen Menschen gleichzeitig zugängliche Vehikel (namentlich Wasser und Milch) und 2. die Verbreitung von Person zu Person. Die erste Verbreitungsart, die zu mehr oder minder ausgedehnten Epidemien führt, ist bei der Verseuchung von Trinkwasser gegeben, ferner bei der Verunreinigung von Milch und anderen Nahrungsmitteln, die gleichzeitig an eine größere Zahl von Konsumenten geliefert werden. Die zweite Art umfaßt die sogenannten Kontaktinfektionen.

*Übertragung
der Erreger.*

Wenn wir zunächst auf die erstgenannte Verbreitungsweise eingehen, so ist die Bedeutung der durch **Trinkwasser** entstehenden Typhusepidemien allgemein bekannt. Die meisten großen Typhusepidemien sind auf Trinkwasserinfektionen zurückzuführen. Der Nachweis der Erreger in dem Wasser (Untersuchungsmethoden s. S. 332) ist zwar sehr schwierig, nicht nur deshalb, weil wegen der langen Inkubationszeit des Typhus meist erst dann eine Untersuchung des als Infektionsquelle verdächtigen Wassers vorgenommen wird, wenn die Typhusbazillen längst wieder aus ihm verschwunden sind, sondern auch aus dem Grunde, weil wir noch kein Typhusanreicherungsverfahren besitzen. Aber auf indirektem Wege ist bei vielen Epidemien der Beweis zu erbringen, daß die Verbreitung des Infektionsstoffes durch das Trinkwasser erfolgte. Am einfachsten und durchsichtigsten pflegen die Verhältnisse in dieser Beziehung auf dem Lande zu liegen, wo eine Verseuchung offener Brunnen durch Zuflüsse aus nahegelegenen infizierten Abortgruben oder Düngerhaufen oft sehr einleuchtend erscheint. Man kann bei Besichtigung der Brunnen sehr häufig feststellen, daß durch die undichten Wände seitliche Zuflüsse, kenntlich an den Schmutzstreifen der Brunnenwände, in das Innere des Kessels münden, oder daß auch von oben her, namentlich bei Regengüssen, direkt Schmutzwasser eindringen kann. Wenn man dann weiß, daß in dem betreffenden Gehöft

*Trinkwasser-
epidemien.*

ein Mensch an Typhus erkrankt war, und auf weiteres Befragen erfährt, daß dessen Dejekte auf dem Düngerhaufen ausgegossen oder seine Wäsche am Brunnen gewaschen wurde, so bietet die epidemiologische Erklärung von Typhuserkrankungen bei Menschen, die Wasser aus jenem Brunnen genossen hatten, keinerlei Schwierigkeiten.

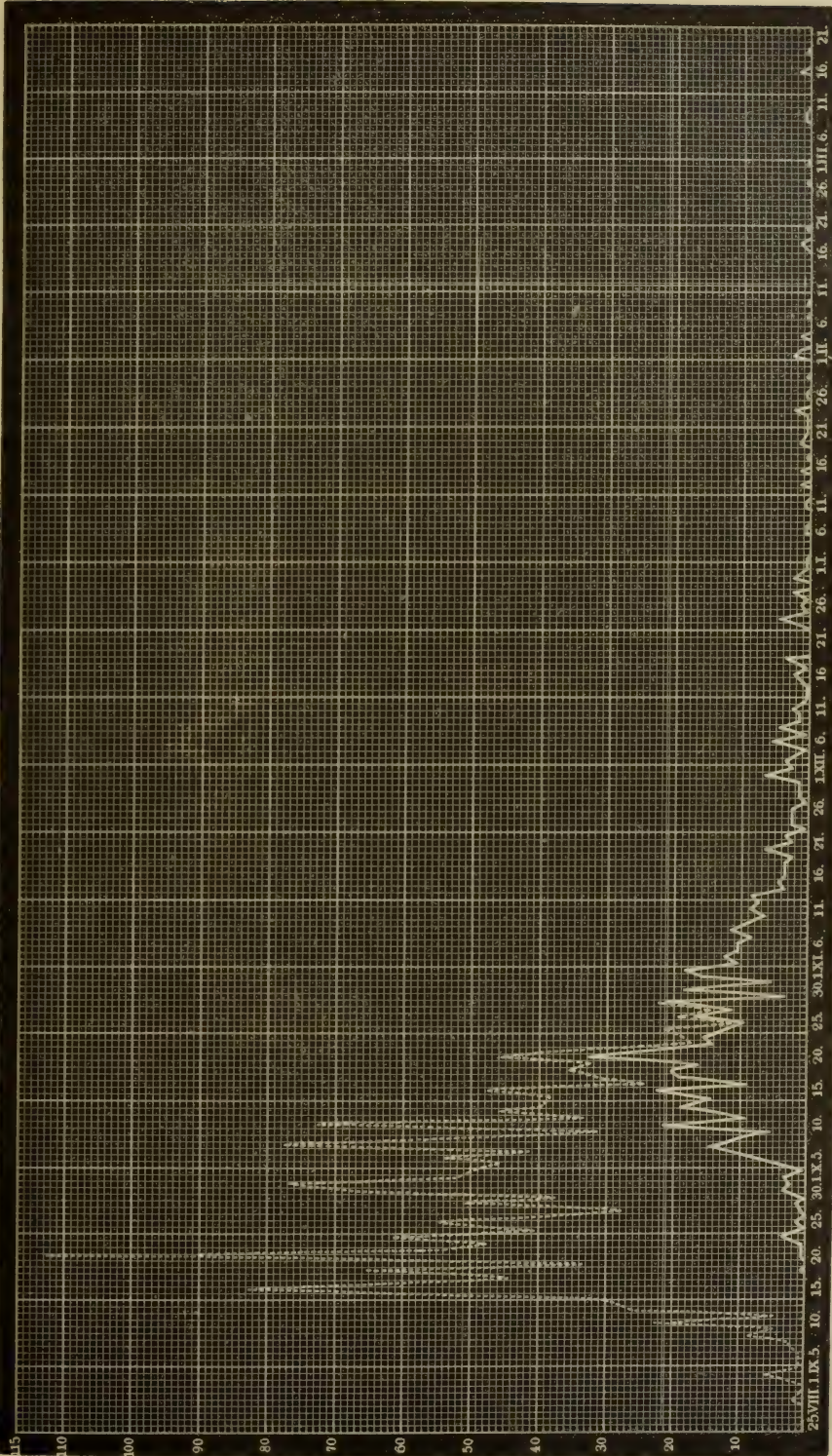
Noch wichtiger als die Verseuchung von Brunnenwasser ist diejenige von zentralen Wasserwerken, die größere Städte versorgen. Am meisten gefährdet sind Filterwerke, die ihr Rohwasser aus Flußläufen entnehmen. Es sind in der Literatur zahlreiche klassische Beispiele solcher Epidemien beschrieben worden, bei denen die Entnahmestelle der Wasserleitung in unmittelbarer Nähe von Kanalisationsausflüssen lag oder in denen nachweislich in der Nähe der Entnahmestellen Dejekte von Typhuskranken in den Fluß geschüttet wurden. Selbst wenn das in die Leitung gepumpte Flußwasser vorher filtriert wurde, ist die Möglichkeit einer Verseuchung des Trinkwassers nicht ausgeschlossen, denn jede Filtration kann bekanntlich einmal versagen, wenn nicht die einzelnen Filterbetten ständig der genauesten bakteriologischen Kontrolle bezüglich der Filtrationswirkung unterliegen.

Selbst Wasserleitungen, die lediglich Quellwasser führen, können gelegentlich, wenn auch nicht so häufig wie die aus Flüssen, Teichen oder Seen gespeisten, zu Typhusepidemien Veranlassung geben. Die Infektion des Quellwassers ist nicht nur möglich am Orte des Zutage-tretens der Quelle, z. B. wenn diese nicht einwandfrei gefaßt ist, sondern schon früher kann eine Verunreinigung mit Typhusbazillen erfolgen, wenn im tributären Gebiete oberflächlich verlaufende Zuflüsse mit Dejekten Typhuskranker in Berührung kommen. In vielen Gesteinsarten finden sich nämlich größere Spalten, die direkt von der Oberfläche in die Tiefe zu der dort verlaufenden Wasserader führen.

Abgesehen von der Verseuchung des Rohwassers können Wasserleitungsepidemien natürlich auch dadurch entstehen, daß innerhalb des Rohrnetzes sich irgendwo eine Infektionsmöglichkeit bietet. Die Epidemie wird sich dann, je nach der Lage der Infektionsstelle, vielleicht nicht auf das ganze Versorgungsgebiet der Leitung erstrecken, sondern nur auf die Versorgungsgebiete einzelner Rohrabschnitte. Solche Möglichkeiten sind z. B. bei Rohrbrüchen oder Reparaturen am Leitungsnetz gegeben, wenn in der Nähe der Bruchstelle eine Ansaugung von Abwasser aus undichten Kanalisationsrohren oder sonstwie verseuchtem Material möglich ist. Der in der Wasserleitung herrschende Druck schließt das Eintreten fremder Wässer in die Leitung keineswegs immer aus, da unter bestimmten Bedingungen Saugwirkung eintreten kann. Jedoch sind die Bedingungen für eine derartige Infektionsmöglichkeit verhältnismäßig selten gegeben.

Trinkwasserepidemien haben meist einen explosionsartigen Charakter, d. h. es treten etwa 2—3 Wochen nach der Verseuchung des Wassers fast gleichzeitig zahlreiche Erkrankungen auf. Nur wenn sich die Verunreinigung auf eine längere Zeit erstreckt, können sich auch die Erkrankungen über einen längeren Zeitraum hinziehen, sonst aber fällt die Kurve der Erkrankungsziffern schnell wieder ab, und nur die Kontaktfälle, die natürlich bei allen Epidemien eine gewisse Rolle spielen, folgen noch nach. Als Beispiel einer Trinkwasserepidemie ist in der in Fig. 69 wiedergegebenen Kurve diejenige

Fig. 69.



Verlauf einer Typhusepidemie in Gelsenkirchen. (Punktierte Linie: Wasserinfektion. Ausgezogene Linie: Kontaktinfektion.)

von Gelsenkirchen in ihrem Verlauf graphisch dargestellt worden, weil sie gleichzeitig die Bedeutung der Kontaktinfektion sehr deutlich illustriert. Im übrigen gilt hier natürlich das gleiche, was über den Verlauf von Choleraepidemien früher auseinandergesetzt wurde.

Der Nachweis der Entstehungsursache wird bei Wasserepidemien derart zu führen sein, daß die örtliche Ausdehnung der einzelnen Fälle auf das genaueste mit dem Versorgungsgebiet des verdächtigen Wassers verglichen wird. Einzelne Häuser oder Familien, die nicht auf den Genuß jenes Wassers angewiesen waren, bleiben auch von Erkrankungen verschont, andererseits werden alle diejenigen Stadtteile oder Häuser, in denen das verseuchte Wasser verwendet wurde, in annähernd gleichem Maße betroffen. Wenn der Beweis, daß eine Wasserepidemie vorliegt, auf diese Weise gelungen ist — und dieser Beweis ist mitunter recht schwierig —, dann gilt es festzustellen, wie die Infektion des Wassers mit Typhusbazillen zustande gekommen ist. Man wird hierzu allen Typhusfällen genau nachzugehen haben, die zur Zeit der Wasserversuchung, also etwa 2—3 Wochen vor dem Beginne der epidemischen Ausbreitung, vorlagen, und man wird dann vielfach den Ort der Infektion mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit nachweisen können.

*Infektionen
durch
Gebrauchswasser.*

Nächst dem Trinkwasser spielt auch das **Gebrauchswasser** mitunter eine bedeutsame Rolle bei der Typhusverbreitung. Wenn in typhusbazillenhaltigem Wasser Eß- und Trinkgeräte gespült werden, so kann auch auf diese Weise eine Infektion des Menschen stattfinden. Ferner sind mehrfach Typhusfälle beschrieben worden, die zweifellos auf infiziertes Badewasser zurückzuführen sind. Immerhin sind Infektionen durch verseuchte Gebrauchswässer selten, denn es werden hier immer nur sehr geringe Mengen des infizierten Wassers zur Aufnahme beim Menschen kommen.

*Nahrungsmittel-
infektionen.*

Wenden wir uns nun den Typhusinfektionen zu, die auf den Genuß infizierter **Nahrungsmittel** zurückzuführen sind, so spielt hier die Milch, abgesehen vom Wasser, die bedeutendste Rolle. Die **Milch** ist ja bekanntlich ein guter Nährboden für Typhusbazillen. Es sind zahlreiche Massenerkrankungen beobachtet worden, deren Ausbreitungsgebiet sich völlig mit der Versorgung mit Milch von einer Zentralstelle aus deckte und bei denen z. B. festgestellt wurde, daß sich unter dem Molkereipersonal ein Dauerausseider befand oder daß die Milchkannen in typhusverseuchtem Wasser gespült waren. Wenn auch im letzterwähnten Falle nur geringe Mengen des Infektionsstoffes an solchen Kannen haften bleiben, so findet doch in der Milch, die längere Zeit in ihnen aufbewahrt und transportiert wird, eine derartige Vermehrung der Typhusbazillen statt, daß sie zur Infektion der sie genießenden Menschen völlig ausreicht. Namentlich Sammelmolkereien spielen hier oft eine verhängnisvolle Rolle. Man wird zur Klärung der Infektionsquelle Untersuchungen bei dem gesamten Personal vornehmen müssen und wird nötigenfalls auch in den einzelnen Gehöften, von denen die Sammelmolkerei ihre Milch bezieht, nach frischen oder abgelaufenen Typhusfällen zu forschen haben. Bei Milchepidemien wird man vielfach finden, daß Frauen und Kinder an der Gesamtzahl der Fälle in auffallend höherem Grade beteiligt sind als Männer, weil letztere viel weniger Milch zu genießen pflegen. Auch Butter und Käse spielen gelegentlich als Vehikel für Typhusbazillen eine bedeutungsvolle Rolle.

Alle Nahrungsmittel, die in rohem Zustande genossen werden, können gelegentlich zu Typhusübertragungen führen. Häufig trifft dies wohl für **Salat**, **Obst** und **Gemüse** zu, die durch infiziertes Wasser, beispielsweise auf Rieselfeldern, oder durch die Hände der Lieferanten,

wenn sich in deren Häusern Typhusranke oder Dauerausscheider befinden, leicht verunreinigt werden können. Als direkte Ursache einzelner Erkrankungen werden sich diese Infektionsquellen naturgemäß nur selten nachweisen lassen, doch kommt ihnen sicherlich, namentlich für so viele dunkle Typhusfälle in Großstädten mit einwandfreiem Trinkwasser, eine Bedeutung zu.

Zur Beurteilung der von Nahrungsmitteln ausgehenden Typhusgefahr liefern die Untersuchungen von *Bindseil* gute Anhaltspunkte. Dieser Autor stellte durch oft wiederholte bakteriologische Prüfung die Haltbarkeit der Typhusbazillen an Nahrungsmitteln und Kolonialwaren fest. Er fand, daß sich der Infektionsstoff an Obst und Rohgemüse, den gefährlichsten Vehikeln der Typhusbazillen, so lange lebensfähig erhält, bis sie völlig verdorben sind. An rohem Fleisch leben sie 12 Tage, an Speck 80 Tage, in ausgereiftem Käse, Fett, Butter und Margarine 10–14 Tage, in Bier 2–4 Tage; sie sterben rasch in reinem Essig, Wein und Branntwein. Verdünnter Essig tötete in den Versuchen von *Bindseil* die Typhusbazillen so langsam ab, daß eine Desinfektion infizierten Gemüses bei den zur Salatzubereitung angewandten Essigverdünnungen nicht stattfindet. Wichtig ist, daß in sog. „saurer Milch“ und in Yoghurt die Typhusbazillen in 24 Stunden zugrunde gehen.

Mehrfach sind Typhusfälle auch auf den Genuß infizierter **Austern** zurückgeführt worden. Die Austernbänke liegen bekanntlich oft direkt an Flußmündungen und sind daher der Gefahr einer Verseuchung ausgesetzt. Da experimentell nachgewiesen worden ist, daß sich in Austern die *Eberth-Gaffkyschen* Bazillen bis zu 20 Tagen lebend erhalten können, ist an der Möglichkeit der Verbreitung des Typhus durch infizierte Austern nicht zu zweifeln.

Der **Boden** wird nur in seltenen Fällen zur Verbreitung von Typhusbazillen Veranlassung geben. Wir wissen zwar, daß die Typhuserreger sich unter gewissen Voraussetzungen lange Zeit im Boden in virulentem Zustande halten können, aber eine Vermehrung findet im Boden zweifellos nicht statt. Daß gelegentlich bei Erdarbeiten aus einem verseuchten Boden Typhuskeime durch die Hände, Stiefel oder Kleider der Arbeiter verschleppt werden und dann zu Infektionen führen können, läßt sich nicht bestreiten. Doch wird diese Möglichkeit praktisch nur äußerst selten ins Gewicht fallen, ebenso wie die Möglichkeit, daß infizierte Bodenpartikelchen einmal zur Verunreinigung von Eßwaren Veranlassung geben könnten. Auch die **Luft** kommt praktisch für die Übertragung von Typhusbazillen wohl nicht in Betracht.

*Bedeutung
des Bodens,
der Luft
und der
Insekten.*

Insekten sind mehrfach als Überträger des Typhusbazillus angeschuldigt worden. Wenn eine große Bedeutung dieser Verbreitungsart wohl kaum zuzuschreiben ist, so kann ihre Möglichkeit doch keineswegs geleugnet werden. Fliegen z. B. können, wie experimentell festgestellt wurde, die *Eberth-Gaffkyschen* Bazillen, die sie von Dejekten aufgenommen haben, auf Nahrungsmittel übertragen.

Es muß nun auf diejenige Form der Typhusverbreitung eingegangen werden, bei der die Infektionserreger mehr oder minder unmittelbar von Person zu Person übertragen werden. Man hat dieser Art der Verbreitung, der **Kontaktinfektion**, erst in neuerer Zeit die Beobachtung geschenkt, die sie verdient. Nach *Uhlenhuth* waren von einer größeren Zahl ätiologisch aufgeklärter Typhusepidemien 70% auf Kontakte, der Rest auf Wasser und Milch bzw. andere Nahrungsmittel etwa zu gleichen Teilen zurückzuführen.

*Kontakt-
infektionen.*

Bei genauer Verfolgung der in einzelnen Stadtteilen, Häusern oder gar in einzelnen Familien vorgekommenen Typhusfälle läßt sich sehr oft beobachten, daß mehrere Wochen nach der Erkrankung eines Menschen ein weiterer Fall auftritt und daß dann von solchen Fällen aus eine ganze Kette von Neuerkrankungen ausgeht, immer in Zwischenräumen von etwa 2—3 Wochen (sog. „Typhushäuser“). Eine gemeinsame Infektionsquelle läßt sich hier natürlich der zeitlichen Verhältnisse wegen ausschließen, es müssen vielmehr jene späteren Fälle in ursächlichen Zusammenhang mit den früheren Erkrankungen gebracht werden. Und die Infektionsmöglichkeit ist meist unschwer zu finden. Die Pflege Typhuskranker und der Verkehr mit solchen bedingt ja so mancherlei Gelegenheiten, mit Typhusbazillen in unmittelbare Berührung zu kommen. Nicht nur die Fäkalien und der Harn, sondern auch die beschmutzte Wäsche, das Badewasser und vielfach die Gebrauchsgegenstände der Kranken, in selteneren Fällen auch das Sputum, können große Mengen der Erreger enthalten und bieten für denjenigen, der unachtsam mit ihnen umgeht, eine ständige Gefahr.

Über die Frage, wann in der Regel die Ansteckungen von den Kranken ausgehen, konnten von *Klinger* bei 812 Infektionen sicher verwertbare Beobachtungen gesammelt werden. Bei ihnen erfolgte die Ansteckung an typhuskranken Menschen

in der 1. Woche der Inkubation . . .	33mal,
„ „ 2. „ „ . . .	150 „ „
„ „ 1. „ nach Krankheitsbeginn	187 „ „
„ „ 2. „ „ „	158 „ „
„ „ 3. „ „ „	116 „ „
„ „ 4. „ „ „	59 „ „
„ „ 5. „ „ „	34 „ „
„ „ 6. „ „ „	22 „ „
„ „ 7. „ „ „	14 „ „
„ „ 8. „ „ „	16 „ „
„ „ 9. „ „ „	15 „ „
„ „ 10. „ „ „	8 „ „

An der Tatsache, daß der Typhuskranke schon vor dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen infektiös ist, kann nicht mehr gezweifelt werden. Daß Kontaktinfektionen sehr häufig sind, beweisen die zahlreichen Typhusfälle, die unter dem Pflegepersonal der Krankenhäuser vorkommen. Bei der Pflege Typhuskranker im Hause wird naturgemäß aus Unkenntnis der Gefahr noch viel unvorsichtiger gehandelt. Die Typhusbazillen gelangen also vielfach an die Hände von Gesunden, die sich mit Typhuskranken beschäftigen, und von den infizierten Händen aus entweder direkt in den Mund oder aber erst durch Vermittlung von Nahrungsmitteln. Daß auch Verschleppungen durch Gebrauchsgegenstände in andere Häuser vorkommen, läßt sich nicht mehr bezweifeln, seit experimentell bewiesen wurde, daß sich die Erreger auf allen möglichen Gegenständen längere Zeit virulent erhalten. Eine große Rolle spielen auch hier die Kinder, die in der Schule und bei gemeinsamem Spiel sehr oft den Infektionsstoff weitertragen. In ländlichen Verhältnissen bringen sie

sicherlich häufig auch an dem Schuhwerk Typhusbazillen in die Wohnungen. Wir besprachen bereits, wie die freien Anschauungen der Dorfbewohner über die Deponierung der Entleerungen eine weite Verbreitung der Typhusbazillen in Höfen, Straßen und Ställen zur Folge haben. Auch beschmutzte Aborte tragen zur Verbreitung des Infektionsstoffes bei.

Alles dies macht es leicht erklärlich, warum die Kontaktinfektionen epidemiologisch von der größten Bedeutung sind. Ihre Häufigkeit hängt von dem allgemeinen hygienischen Kulturzustand der Bevölkerung ab. Kontaktinfektionen kommen aber überall vor und schließen sich bei größeren Epidemien stets in längerer Kette an einzelne Fälle an. Sie spielen eine besonders große Rolle in endemisch durchseuchten Gebieten, wo mit der Infektionsgelegenheit naturgemäß auch die Zahl der Kontaktinfektionen steigt, ferner in großen Städten, wo infolge dieser Übertragungsweise der Typhus nie ganz aufhört, und besonders auch in Kriegszeiten, in denen bei den dicht zusammengedrängten Menschenmassen, zumal es häufig an Wasser mangelt, die Reinlichkeit leiden muß. Die Kontaktinfektionen bilden dann auch wieder die Quellen gelegentlicher epidemischer Ausbreitungen der Seuche, die durch Trinkwasser- oder Milchepidemien zustande kommen. *Frosch* äußert sich über die Verbreitungsweise des Typhus in endemisch verseuchten Gegenden sehr treffend folgendermaßen: „Die Wasser- usw. Epidemien sind gewissermaßen nur die Symptome des Übels, die an die Oberfläche schießenden Triebe des im Verborgenen wuchernden Unkrautes, dessen Wurzeln und Zweige eben die Kontaktinfektionen, die langsame und ständig andauernde Verseuchung der Volksmasse bilden. Der Kampf gegen den Unterleibstyphus muß deshalb da, wo der Typhus endemische Verbreitung gewonnen hat, mit aller Energie unausgesetzt gerade gegen diese unaufhörlich drohende Gefahr geführt werden, die bei der geringen Zahl der täglichen Opfer leicht unterschätzt wird und der allgemeinen Aufmerksamkeit und Würdigung entgeht. Mit der Einschränkung der Kontaktinfektion werden von selbst die Gelegenheiten zu den schweren Wasserepidemien, seien es Brunnen- oder Leitungsepidemien, eingeschränkt werden.“

Die gesetzlichen Unterlagen für die **Bekämpfung des Abdominaltyphus** sind im preußischen Seuchengesetz von 1905 und den dazu erlassenen Ausführungsbestimmungen gegeben. Sie sind aufgebaut auf den Erfahrungen, die bei den ätiologisch-epidemiologischen Forschungen gewonnen sind. Der mit Typhusbazillen behaftete Mensch, daran ist nicht zu zweifeln, ist die Hauptquelle, aus der der Infektionsstoff in die Außenwelt gelangt. Wenn jeder einzelne Typhusfall sofort erkannt und als Infektionsquelle unschädlich gemacht werden könnte, würde der Typhus sehr bald ausgerottet werden.

Bekämpfung
und
Prophylaxe.

In erster Linie wird es also auf möglichst frühzeitige Erkennung der ersten Fälle in einem bis dahin typhusfreien Ort ankommen. Und gerade in dieser Beziehung sind, wie wir sahen, große Schwierigkeiten gegeben, weil unsere diagnostischen Methoden im Beginn der Erkrankung sehr häufig versagen. Die obligatorische Meldepflicht für alle Typhuserkrankungen ermöglicht es, schon frühzeitig die Aufmerksamkeit der Behörden auf das Bestehen von Infektionsquellen zu lenken. Die Kranken sind nach Möglichkeit zu iso-

lieren und alle ihre Ausscheidungen, vor allem Fäzes und Harn, vor der Beseitigung durch sichere Desinfektion unschädlich zu machen. Weiterhin ist der Desinfektion des Badewassers, der Wäsche und der Gebrauchsgegenstände peinlichste Sorgfalt zu widmen. Die soeben besprochenen Maßnahmen sind so lange streng durchzuführen, bis die mehrmalige bakteriologische Untersuchung der Darmentleerungen, des Harns und erforderlichenfalls auch des Auswurfs dauerndes Fehlen von Typhusbazillen ergeben hat. Daß das Pflegepersonal sachgemäß zu instruieren und zu peinlichster Sauberkeit an sich selbst anzuhalten ist, ist selbstverständlich.

Sehr viel kommt bei der Bekämpfung des Typhus darauf an, daß Bazillenträger und Dauerausscheider möglichst vollzählig und bald ermittelt werden. Große Schwierigkeiten bietet hier der Umstand, daß die Typhusbazillenausscheidung bei einem großen Teil dieser Personen nur schubweise in ganz unregelmäßigen Abständen erfolgt. *Messerschmidt* und *Eisenlohr* zeigten, daß bei manchen Bazillenträgern oft 15—20 Stuhluntersuchungen negativ ausfallen, ehe einmal wieder ein positiver Befund erzielt wird. Man darf sich also auf ein negatives Ergebnis der üblichen dreimaligen Prüfung der Stuhlproben nicht fest verlassen. *Weber* zog mit ausgezeichnetem Erfolg zu diesen Untersuchungen nicht den Stuhl der verdächtigen Personen heran, sondern deren galligen Mageninhalt. Er ließ sie 200 ccm Öl trinken, heberte nach $\frac{1}{2}$ Stunde den Mageninhalt, dem sich dann fast stets rückläufige Galle beigemischt hat, aus und konnte in der sich abscheidenden öligen Schicht Typhusbazillen wiederholt in großen Mengen nachweisen, wo die Stuhluntersuchung versagte. Durch Kontrolle aller Rekonvaleszenten und namentlich durch planmäßige Untersuchung der sog. Typhushäuser und aller Irrenanstalten, Gefängnisse, Siechenhäuser, Waisenhäuser usw., in denen erfahrungsgemäß Typhus nistet, wird sich viel erreichen lassen. Nach der Feststellung der Bazillenträger wird man mit sorgsamer Überwachung, Belehrung und Erziehung der Dauerausscheider zu geeigneter Selbstdesinfektion auskommen. Für die Unterweisung der Hausfrauen aus den am meisten bedrohten ärmeren Bevölkerungsschichten würden weibliche Hilfskräfte (Schwestern, Mitglieder der Frauenhilfsvereine usw.) sehr geeignet sein. Besondere Beachtung verdienen natürlich diejenigen Typhusbazillenausscheider, die durch ihren Beruf in die Lage kommen können, eine Infektion von Nahrungsmitteln herbeizuführen, wie z. B. Angestellte in größeren Küchenbetrieben, Milchzentralen usw.

Daß die Bemühungen, die Typhusbazillenträger durch therapeutische Maßnahmen von ihren Bazillen zu befreien, zur Auffindung eines zuverlässigen Heilmittels noch nicht geführt haben, wurde bereits erwähnt. Die Erreichung dieses Zieles muß aber auch weiterhin Gegenstand unausgesetzter klinischer und experimenteller Studien sein, denn nur die Lösung dieser Frage würde eine nach dem bisherigen Stand unserer Kenntnisse von vollem Erfolge begleitete Bekämpfung und Ausrottung des Typhus gewährleisten.

Außer der Durchführung der besprochenen Maßnahmen wird auch die allgemeine Assanierung der Städte und Dörfer für die Typhusbekämpfung unschätzbare Dienste leisten, namentlich die Beschaffung einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und eine sachgemäße Beseitigung der Abfallstoffe.

Daß diese beiden Forderungen auf dem Lande fast überall noch unerfüllt sind, ist bekannt, und deshalb bieten für Städte die umliegenden Dörfer stets eine große Gefahr betreffs der Neueinschleppung der Seuche. Zunächst können Typhusfälle in benachbarten Dörfern für die Wasserversorgung der Städte dadurch verhängnisvoll werden, daß die Flußläufe, aus denen vielfach die Wasserwerke ihr Rohwasser beziehen, oder bei Quellwasserversorgung die tributären Gebiete verseucht werden. Auch die Einfuhr von Obst, Gemüse, Salat und nicht zuletzt auch von Milch aus infizierten Dörfern bildet eine ständige Gefahr. Alle diese Produkte sollten mehr als bisher sanitätspolizeilicher Kontrolle unterstehen, wenn in den Ortschaften, aus denen sie geliefert werden, Typhusfälle gemeldet sind. Bei gehäuften Erkrankungen in einer Ortschaft sollte die Ausfuhr direkt verhindert werden. Auch in den Städten ist der Vertrieb der Nahrungsmittel zu überwachen, denn auch hier könnten Erkrankungen in der Familie oder unter dem Dienstpersonal der Lieferanten zur Ausbreitung von Typhuserregern Veranlassung geben. Daß zur Vermeidung von Trinkwasserepidemien die Wasserversorgung, und zwar zentrale Anlagen wie öffentliche Brunnen, dauernd strenger Überwachung durch sachverständige Organe der Sanitätspolizei unterliegen müssen, ist selbstverständlich. Eine wesentliche Unterstützung wird die Typhusbekämpfung erfahren durch Belehrung der Bevölkerung über die Verbreitungsweise der Typhusbazillen und die Gefahren, die von Dauerausscheidern ausgehen.

Daß eine sachgemäße Bekämpfung des Typhus nach den hier geschilderten Grundsätzen auch in endemisch durchseuchten Gebieten unverkennbare Erfolge zeitigt, zeigen die Erfahrungen im südwestlichen Deutschland. Nach den Zusammenstellungen *Klingers* zeigte sich in den Jahren 1905—1907 eine Abnahme der Erkrankungen im

Reg.-Bez. Trier	von 1116	auf 872,	d. i. von 12·0‰	auf 0·2‰	d. Einw.,
Bez. Lothringen	" 827	" 504,	d. i. " 13·4	" " 8·2	" " "
" Unterelsaß	" 580	" 355,	d. i. " 8·4	" " 5·2	" " "

Im gesamten Bekämpfungsgebiete wurden festgestellt

1904	3491	Erkrankungen	mit 317	Todesfällen,
1905	2635	"	" 270	"
1906	2473	"	" 244	"
1907	1979	"	" 215	"

Die mitgeteilten Zahlen sind um so bedeutungsvoller, wenn man berücksichtigt, daß im letzten Jahrzehnt vor Einsetzen der planmäßigen Bekämpfung ein Rückgang der Typhusmorbidity in jenen Landesteilen nicht zu bemerken war, und daß durch die unausgesetzte und sich immer wirksamer gestaltende Aufklärungsarbeit der Stationen jetzt alljährlich eine große Zahl von leichteren Infektionen ermittelt und verrechnet wird, die früher der Feststellung entgingen. Es kann damit gerechnet werden, daß nach den bisherigen Erfahrungen die zukünftige Wirksamkeit der hier nach *R. Kochs* Prinzipien im großen arbeitenden Organisation in noch steigendem Maße von Erfolg gekrönt sein wird.

Über die persönliche Prophylaxe ist bereits gesagt worden, daß für solche Personen, die der Gefahr einer Typhusinfektion in besonderem Maße ausgesetzt sind, die Typhusschutzimpfung in Frage kommt.

In Kriegzeiten ist, abgesehen von der Schutzimpfung, der Versorgung der Truppen mit einwandfreiem Trinkwasser (fahrbare oder tragbare Wassersterilisierungsapparate) und ferner der Beseitigung der Abfallstoffe in den Feldlagern die größte Sorgfalt zu widmen. Die Belegung endemisch durchseuchter Ortschaften ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Literatur.

- Kutscher*, Abdominaltyphus. Handbuch d. path. Mikroorganismen von *Kolle* und *v. Wassermann*. 2. Aufl., Bd. 3, 1913.
- Fornet*, Immunität bei Typhus. Ebenda.
- Gaethgens*, Typhus abdom. *Lubarsch-Ostertags* Ergebn. d. allgem. Pathologie, Bd. 18, 1915.
- Dieudonné-Weichardt*, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, 9. Aufl. Leipzig, J. A. Barth, 1918.
- Gaffky*, Mitteil. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 1884.
- Lösener*, Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 12.
- Schottelius*, Münchener med. Wochenschr., 1895.
- Pfeiffer* und *Kolle*, Deutsche med. Wochenschr., 1895 u. 1896. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896.
- v. Drigalski* und *Conradi*, Zeitschr. f. Hyg., 1902.
- Endo*, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 35, 1903.
- Löffler*, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 52.
- Gruber*, Wiener klin. Wochenschr., 1896. — Münchener med. Wochenschr., 1897.
- Wright*, British med. journal, 1900. — The Lancet, 1900/1901.
- Lentz* und *Tietz*, Eine Anreicherungs-methode für Typhus- und Paratyphusbazillen. Münchener med. Wochenschr., 1903, Nr. 49. — Klin. Jahrb., Bd. 14, 1905.
- Müller* und *Gräf*, Münchener med. Wochenschr., 1906.
- Schottmüller*, Deutsche med. Wochenschr., 1900.
- Curschmann*, Deutsche med. Wochenschr., 1904.
- Neufeld*, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 1890.
- Schüder*, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901.
- Langer*, Neuere Kulturmethode für Typhus usw. Berl. klin. Wochenschr., 1917, Nr. 6.
- v. Stenitzer*, Über die Toxine (Endotoxine) der Typhusbazillen. Handb. d. Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*. Jena, G. Fischer, Bd. 1, 1908. — Typhusantitoxin. Ebenda. Bd. 2, 1909.
- Bindseil*, Über die Haltbarkeit der Typhusbazillen an Nahrungs- und Genußmitteln. Ztschr. f. Hygiene u. Infekt.-Krk., Bd. 84, 1917.
- Widal*, Semaine médicale, 1896.
- Widal* und *Sicard*, Annales de l'Institut Pasteur, 1897.
- Conradi*, Ein Verfahren zum Nachweis der Typhuserreger im Blut. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 2. — Über Kontagiosität des Typhus. Klin. Jahrbuch, Bd. 17, 1907.
- Forster* und *Kayser*, Über das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken und „Typhusbazillenträgern“. Münchener med. Wochenschr., 1905, Nr. 31.
- Lentz*, Über chronische Typhusbazillenträger. Klin. Jahrbuch, Bd. 14, 1905.
- Kayser*, Über die Gefährlichkeit von Typhusbazillenträgern. Arbeiten aus d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 24.
- Messerschmidt* und *Eisenlohr*, Die Feststellung der Typhusbazillenträger. Med. Klinik, 1918, Nr. 25.
- Simon*, Über Cholecystitis typhosa als Ursache chronischer Typhusbazillenausscheidung. Klin. Jahrb., Bd. 17, 1907.
- J. Koch* und *Chiarolanza*, Typhusbazillen und Gallenblase. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, 1909.
- Frosch*, Über regionäre Typhusimmunität. Festschrift für *R. Koch*, Jena, G. Fischer, 1903. — Die Grundlagen und ersten Erfahrungen in der modernen Typhusbekämpfung. Klinisches Jahrbuch, Bd. 17, 1907. — Die Verbreitung des Typhus durch sogenannte „Dauerausscheider“ und „Bazillenträger“. Ebenda, Bd. 19, 1908.
- R. Koch*, Die Bekämpfung des Typhus. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 21.
- Kirchner*, Über den heutigen Stand der Typhusbekämpfung. Klin. Jahrbuch, Bd. 17, 1907.
- Klinger*, Epidemiologische Beobachtungen bei der Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Arb. aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 30, 1909.
- Gärtner*, Die Quellen in ihren Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus. Klin. Jahrb., Bd. 9, 1902.
- Ellinger*, Über chemische Darmdesinfektion. Münchener med. Wochenschr., 1907.

- Entstehung, Verhütung und Bekämpfung des Typhus bei den im Felde stehenden Armeen. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 17, 1900.
- Uhlenhuth, Olbrich und Messerschmidt*, Typhusverbreitung und Typhusbekämpfung im Felde. Med. Klinik, 1915, Nr. 6.
- Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher*, Über Typhusschutzimpfungen. Klin. Jahrbuch, Bd. 14.
- Wright*, Über Typhusschutzimpfung. Jena, G. Fischer, 1906.
- Kuhn*, Ergebnisse der Typhusschutzimpfung in der Schutztruppe für Südwestafrika. Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1907, Nr. 8.
- Hünemann*, Über Typhusschutzimpfung. Verhandl. des Kongr. f. innere Med. zu Warschau 1916. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1916.
- Krehl*, Über Abdominaltyphus im Kriege. Ebenda.
- Seiffert*, Die Typhusschutzimpfung und ihre Erfolge. Btrge. z. Klinik d. Infekt.-Krk. u. zur Immunit.-Forschung, Bd. 5, 1916.
- Goldscheider und Kroner*, Über den Einfluß der Typhusschutzimpfungen auf die Typhuserkrankungen bei der ... Armee im Herbst und Winter 1914/15. Berl. klin. Wochenschr., 1915, Nr. 36—38.
- Ungermann*, Zur Technik der Impfstoffbereitung. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundh.-Amt. Bd. 50, 1917.
- Küster und Günzler*, Zur Behandlung von Typhusbazillenausscheidern. Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Krk., Bd. 81, 1916.
- Krause*, Beiträge z. Pathologie u. Therapie d. Typhusbazillenträger. Btrge. z. Klinik der Infekt.-Krk. u. zur Immun.-Forschung, Bd. 5, 1917.
- Bumke*, Beiträge z. Path. u. Ther. d. Typh.- u. Paratyph.-Bazillenträger. Ebenda.
- Stuber*, Zur Chemotherapie der Typhusbazillenträger. Münch. med. Wochenschr., 1918, Nr. 8.
- Geiger*, Über die Behandlung der Typhusbazillenträger mit Zystinquecksilber. Deutsche med. Wochenschr., 1918, Nr. 18.
-

18. VORLESUNG.

Paratyphus und infektiöse Fleischvergiftungen.

Geschicht-
liches.

Der Paratyphus ist in ätiologischer und epidemiologischer Hinsicht erst fast 2 Jahrzehnte nach der Entdeckung des Typhusbazillus von dem Abdominaltyphus abgetrennt worden.

Die Aufmerksamkeit der Bakteriologen wurde auf ihn als Krankheit *sui generis* zuerst 1896 gelenkt durch Befunde von *Achard* und *Bensaude*, denen einige Jahre später entsprechende Beobachtungen von *Schottmüller* und *Kurth* folgten. Diesen Autoren gelang es, bei Krankheitsfällen, die unter den klinischen Erscheinungen des Typhus abdominalis verliefen, aus dem Blut oder aus den Dejekten Bakterien zu isolieren, die von dem Serum der Kranken in ziemlich starken Verdünnungen noch agglutiniert wurden, während Typhusbazillen durch dasselbe Serum sich kaum stärker als durch normales menschliches Serum beeinflusst zeigten. Diese Bakterien unterschieden sich kulturell, durch Tierpathogenität und durch biologische Eigenschaften von den echten Typhusbazillen und wurden als *Bac. paratyphi* bezeichnet. Im Laufe der nächsten Jahre häuften sich diese Befunde nicht nur bei vereinzelt typhusverdächtigen Krankheitsfällen, sondern es wurden Paratyphusbazillen auch als Erreger von kleineren oder größeren Epidemien mehrfach nachgewiesen. Ihre Beschreibung stimmte mit der von *Schottmüller* und *Kurth* gegebenen überein.

Infolge Verbesserung der bakteriologischen Methoden wurde weiterhin bei Untersuchungen von sporadischen und gehäuften Erkrankungen, die unter dem Bilde der infektiösen, mit Fieber einhergehenden Fleischvergiftung verlaufen, festgestellt, daß die Erreger auch dieser Krankheit dem Paratyphusbazillus *Schottmüllers* sehr nahe stehen oder zum größten Teil mit ihm identisch sind. *Gärtner* hatte bereits früher in einigen wenigen Fällen von Fleischvergiftung solche Bakterien als besondere Art beschrieben und als *Bac. enteritidis* bezeichnet.

Eine andere Art von Paratyphusbazillen, die von den eben erwähnten scharf abzugrenzen ist und später gesondert besprochen werden soll, wurde im Jahre 1898 von *Gwyn* gefunden und dann von *Brion* und *Kayser* näher studiert. Man bezeichnet heute allgemein die letzteren als „Typus A“ (*Brion-Kayser*) im Gegensatz zu dem früher entdeckten, viel weiter verbreiteten und eine größere Bedeutung beanspruchenden „Typus B“ (*Schottmüller*).

Paratyphusbazillen sind seitdem bei so zahlreichen typhusähnlichen Erkrankungen und sog. Fleischvergiftungen gefunden worden, daß der Paratyphus nicht nur in Deutschland und anderen europäischen Ländern, sondern z. B. auch in Nordamerika, Japan usw. als weitverbreitete Infektionskrankheit *sui generis* gelten muß.

Paratyphus B.

Gruppen-
einteilung
der Para-
typhus-
bazillen.

Als „Paratyphus- oder Hogcholeragruppe“ bezeichnet man allgemein eine Gruppe von Bakterien, die außer den bei typhusähnlichen Erkrankungen des Menschen gefundenen Mikroorganismen den Hogcholera- oder sog. Schweinepestbazillus, den Mäusetyphus-

bazillus, den Psittakosebazillus und bestimmte Arten der sog. Fleischvergiftungsbakterien umfaßt. Mit den heutigen diagnostischen Hilfsmitteln ist es nicht möglich, für die einzelnen Vertreter dieser Gruppe grundsätzliche und durchgreifende Differenzen festzustellen, weder hinsichtlich des kulturellen, noch des serologischen Verhaltens, noch hinsichtlich ihrer Eigenschaften im Tierversuch. Trotzdem können aber nach den bisherigen Erfahrungen die betreffenden Bakterien noch nicht mit Sicherheit als untereinander identisch angesehen werden, weil sich oft bei den einzelnen Stämmen Abweichungen und Schwankungen ihrer biologischen Wirkungen finden (*Weber und Händel*).

Dieser „Paratyphusgruppe“ im engeren Sinne muß gegenübergestellt werden die „Gärtnergruppe“, deren Vertreter kulturell und biologisch dem Paratyphus B-Bazillus gleichen, aber ein anderes serologisches Verhalten zeigen. Zu dieser Gruppe gehören außer dem bei menschlichen Enteritisfällen gefundenen *Bacillus enteritidis* Gärtner (S. 376) verschiedene rattenpathogene Bazillen (*Bac. Danysz*, *Ratibazillus* u. a.). Auch diese Bakterien darf man vorläufig nicht ohne weiteres als identisch ansehen, weil sie sich kulturell, serologisch und in ihrer tierpathogenen Wirkung untereinander gleich verhalten. Die vollkommen übereinstimmenden kulturellen Merkmale beweisen, daß die Vertreter dieser Gruppe den Bakterien der Paratyphusgruppe sehr nahe verwandt sind.

Außerdem gibt es noch Bakterien, die sich kulturell dem *Bacillus paratyphi* B und dem *Bacillus enteritidis* Gärtner vollständig gleich verhalten, aber durch die diesen homologen Immunsera in keiner Weise beeinflusst werden. Sie zeigen auch untereinander kein einheitliches serologisches Verhalten.

Die heute noch vielfach gebräuchliche Einreihung der Enteritisbakterien (als Untergruppe) in die Paratyphusgruppe ist nicht zweckmäßig, ebensowenig die Einführung des Sammelbegriffes „Enteritisgruppe“ für Paratyphus- und Gärtnergruppe.

Der typische Paratyphus B-Bazillus ist ein kleines Stäbchen von der Größe des Typhusbazillus. Seine Beweglichkeit ist außerordentlich lebhaft und erinnert an diejenige der Vibrionen; sie hat für den Geübten etwas recht Charakteristisches und unterscheidet sich augenfällig von der mehr schlängelnden Bewegung der Typhusbazillen. Der Paratyphusbazillus färbt sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben, aber nicht nach *Gram*. Bei Betrachtung des lebenden Bazillus bei Dunkel-feldbeleuchtung und ebenso in Ausstrichpräparaten, die nach den Geißelfärbungsmethoden behandelt sind, sieht man an ihm eine Anzahl langer peritricher Geißelfäden.

Das biologische und kulturelle Verhalten des Paratyphus B-Bazillus ist in vielen Punkten dem des Typhusbazillus gleich oder sehr ähnlich. Auf gewöhnlichem Agar wächst er wie der Typhusbazillus in weißlichen, trüben Kolonien, die meist etwas zarter als gleichaltrige, auf demselben Nährboden gewachsene Colikolonien sind. Es gibt allerdings auch Stämme, die durch ihr Wachstum auf Agar kaum von Colistämmen zu unterscheiden sind, während andererseits auch ganz zarte und feine, durchsichtige Kolonien der Paratyphusbazillen vorkommen, die ohne weiteres auffallen. Gelatine wird nicht verflüssigt; das Wachstum auf diesem Nährboden bietet wenig Charakteristisches. Bouillon wird diffus getrübt, Indolbildung bleibt aus. Auf Lackmus-

Der Paratyphus B-Bazillus.

Morphologie.

Kulturelles Verhalten.

milchzucker-Agarplatten wachsen die Bazillen, ohne den Nährboden zu verändern, ähnlich dem *Eberth-Gaffkyschen* Bazillus, jedoch pflegen ihre Kolonien etwas weniger durchsichtig und dabei etwas saftiger zu sein. Diese Differenzen auf den blauen Platten sind indes häufig nicht deutlich genug, um zur Unterscheidung der beiden Bakterienarten benutzt werden zu können. Lackmusmolke wird innerhalb 24 Stunden von den Paratyphusbazillen gerötet und erscheint dann in geringem Maße opaleszierend. Vom dritten Wachstumstage an nimmt die Molke unter zunehmender Trübung einen bläulichen Ton an, bis sie unter Klärung nach 10—12 Tagen intensiv blau geworden ist. Die einzelnen Stämme zeigen quantitative, aber nicht qualitative Unterschiede. Der Typhus-, Coli- und Dysenteriebazillus verhält sich bekanntlich insofern ganz anders in Lackmusmolke, als der Umschlag aus dem zuerst erzeugten Farbenton in dunkles Blau nie erfolgt. In Traubenzuckeragar und Traubenzuckerbouillon erfolgt Vergärung und Gasbildung, in Neutralrotagar entsteht außerdem Fluoreszenz. In Milch wird, ohne daß Gerinnung eintritt, nach längerem Wachstum Alkali gebildet, wobei das Substrat gelblich und durchsichtig erscheint. In Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung tritt Rötung und Gerinnung auf, in Lackmus-Nutrose-Mannitlösung außerdem Gasbildung. *Löfflersche* Grünlösung I (s. Anhang) wird durch das Wachstum der Bazillen derart verändert, daß sich schmutzig gefärbte Flocken bilden und an der Oberfläche der Lösung ein grüner Schaumring entsteht; die Grünlösung II wird ohne Schaumbildung entfärbt.

Wie aus der Aufzählung dieser kulturellen Eigenschaften (vgl. auch Tabelle auf S. 364/365) ersichtlich ist, sind die Paratyphusbazillen namentlich durch ihr Wachstum in Milch, Traubenzuckerbouillon, Lackmusmolke und Neutralrotagar von fast allen als Krankheitserreger bekannten Darmbakterien zu trennen. Wo diese Mittel zu einer Differenzierung noch nicht ausreichen sollten, wird die Prüfung der Tierpathogenität und namentlich die Heranziehung der Immunitätsreaktionen eine Differenzierung oder Identifizierung der fraglichen Bakterien ermöglichen.

Resistenz.

Die **Resistenz** des Paratyphus B-Bazillus gegen äußere Schädigungen ist im allgemeinen größer als diejenige des *Eberth-Gaffkyschen* Bazillus. In besonderem Maße gilt dies für seine Lebensfähigkeit im Wasser, im Boden, auf Nahrungs- und Genußmitteln usw. Erhitzung auf 70° C verträgt er 10—20 Minuten lang. Es ist diese verhältnismäßig große Widerstandsfähigkeit von Bedeutung für die Übertragungsfähigkeit durch Fleisch. Höhere Temperaturen als 70° C werden nämlich im Innern größerer Fleischstücke beim Kochen und Braten meist nicht erreicht.

Toxinbildung.

Bezüglich der **Toxinbildung** gelten für den Paratyphus B-Bazillus dieselben Erfahrungen, die wir schon früher für den Typhusbazillus kennen gelernt haben.

Tierpathogenität.

Die **Tierpathogenität** des Paratyphus B-Bazillus ist im Gegensatz zu der des Typhusbazillus für verschiedene Tierarten sehr hochgradig, namentlich für Meerschweinchen und Mäuse. Die meisten Stämme töten Meerschweinchen bei intraperitonealer Infektion in Dosen von $\frac{1}{50}$ bis $\frac{1}{100}$ Öse, manche Stämme selbst in Mengen von $\frac{1}{100000}$ Öse. Auch vom subkutanen Gewebe aus gelingt es mit ganz geringen Dosen, $\frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{50}$ Öse, bei diesen Tieren eine unter dem Bilde der Septikämie ver-

laufende tödliche Infektion auszulösen. Weiße Mäuse sind in der Regel noch empfänglicher, Ratten dagegen vertragen wesentlich höhere Gaben. Durch Tierpassagen läßt sich bei grauen und weißen Mäusen die Pathogenität der Paratyphusbazillen so steigern, daß sie auch bei Verfütterung die Mäuse töten. Man findet dann wie beim Mäusetyphus die Därme stark gerötet und die Milz, oft auch die Leber vergrößert, dunkelrot und zerfließlich. Im Blut, in der Milz und der Leber lassen sich mikroskopisch und kulturell die Bazillen nachweisen. Kaninchen gehen meist bei subkutaner Verimpfung von $\frac{1}{4}$ —1 Normaldosis ein, während die tödliche Dosis bei intraperitonealer Einverleibung durchschnittlich $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{5}$, bei intravenöser $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{10}$ Normaldosis beträgt (*Kutscher*). Vögel sind fast völlig refraktär. Nur Tauben sind bei intramuskulärer Impfung manchmal zu infizieren; bei Enten, Gänsen und Hühnern will nur *Reinhold* nach Einverleibung massiger Dosen eine Erkrankung erzielt haben. Auch größere Tiere, namentlich die Schlacht- und Haustiere, wie Rinder, Schweine, Ziegen und Hammel, besitzen keine große Empfänglichkeit. Nur junge Kälber und Lämmer erkranken zuweilen, aber keineswegs regelmäßig nach Verfütterung vom Menschen stammender Kulturen mit Temperatursteigerung, Freßunlust und Durchfällen. Der Nachweis von Paratyphusbazillen im Blut und Stuhl der so infizierten Tiere mißlingt stets. Eher schon ist eine Infektion möglich vom Unterhautbindegewebe, von den Schleimhäuten der oberen Luftwege, vom Euter, Uterus und Peritoneum aus. Der Paratyphus ist keine Tierkrankheit im eigentlichen Sinne. Dafür spricht auch die Tatsache, daß eine Vermehrung der Bazillen im Blut und den Organen bei keiner Tierart, abgesehen vom Meerschweinchen, der Maus und dem Kaninchen, stattfindet.

Die Paratyphusinfektion des Menschen verläuft nicht selten unter dem Bilde eines leichten Typhus. Es ist dann vielfach unmöglich, allein auf Grund der klinischen Erscheinungen beide Krankheitsformen voneinander abzugrenzen.

Krankheits-
bild beim
Menschen.

Nach den Beobachtungen, die *Lentz* bei etwa 120 Paratyphusfällen angestellt hat und die auch mit den Erfahrungen anderer Autoren sehr wohl übereinstimmen, gibt es jedoch gewisse Eigentümlichkeiten des Verlaufs, die, wenn auch nicht immer, so doch häufig eine klinische Differentialdiagnose erlauben. Nach *Lentz* beginnt die Paratyphuserkrankung meist plötzlich mit Erbrechen, Schüttelfrost, Durchfall und steilem Anstieg der Temperatur, während der Typhus bekanntlich allmählich beginnt und anfangs eine staffelförmig ansteigende Temperaturkurve aufweist (Fig. 67). Herpes labialis ist bei Paratyphus häufig, fehlt aber bei Typhus in der Regel. Die Fäzes weisen bei Paratyphus stets einen fäkalen Geruch auf, sind häufig mit Schleim vermengt und nehmen, wenn überhaupt, dann erst spät eine erbsenbrühartige Beschaffenheit an. Der Stuhl der Typhuskranken dagegen tut dies fast in allen Fällen sehr bald und ist dann meist völlig geruchlos. Die Temperaturkurve zeigt bei Paratyphus nur selten ein derartig typisches Verhalten, wie wir es bei der Typhuserkrankung zu sehen gewohnt sind; meist ist ein ganz unregelmäßiges Fieber vorhanden. Eine erhebliche Milzvergrößerung läßt sich bei Paratyphus meist nicht nachweisen. Nur in wenigen Fällen findet man einen kleinen und harten Milztumor, der dann sehr bald wieder zurückgeht. Bei Typhus dagegen trifft man sehr häufig einen deutlichen, prall-elastischen oder sogar weichen Milztumor an, der auch längere Zeit nachweisbar bleibt. Auch die Roseolen sollen sich bei beiden Erkrankungen verschieden verhalten: bei Paratyphus sind sie entweder klein, flohstichartig und in diesem Falle in großer Anzahl vorhanden oder aber sie sind groß und weniger zahlreich, während bei Typhus in der Regel nur spärliche und stets flohstichartige Hautblutungen auftreten. Schließlich findet man die nervösen Störungen und die Veränderungen des Allgemeinbefindens bei Paratyphus nur sehr selten in so starkem Maße ausgeprägt, wie beim Typhus.

Die wichtigsten kulturellen Unterscheidungsmerkmale								
	Milch	Milch- zucker- Bouillon	Trauben- zucker- Bouillon	Lackmus- molke	Neutral- rotagar	Lackmus-Nutrose-Lösung mit		
						Milch- zucker	Trauben- zucker	Mannit
Typhus- bazillus	unver- ändert	keine Gas- bildung	keine Gas- bildung	klar, leichte Rötung	unver- ändert	unver- ändert	Rötung bis Ge- rinnung	Rötung, Gerin- nung, keine Gas- bildung
Paratyphus- bazillus A	"	"	Gas- bildung	Rötung und Trü- bung	Fluo- reszenz, Gas- bildung	"	Rötung und Ge- rinnung	Rötung bis Gerin- nung, keine Gas- bildung
Paratyphus- bazillus B	zu- nächst unver- ändert, später Aufhel- lung, alkali- sche Reak- tion, Gelb- färbung	"	"	zu- nächst Rötung, später Blau- färbung	"	"	"	Rötung, Gerin- nung, Gas- bildung
Bac. enteri- tidis Gärtner	"	"	"	"	"	"	"	"
Bact. coli	Gerin- nung, starke Säure- bildung	Gas- bildung	"	Trü- bung und starke Rötung	"	starke Rötung und Gerin- nung	"	"
Bac. dysen- teriae Shiga- Kruse	unver- ändert	keine Gas- bildung	keine Gas- bildung	leichte Rötung, keine Trü- bung	unver- ändert	unver- ändert	Rötung	leichte Rötung
Bac. dysen- teriae Flexner	"	"	"	"	"	"	Rötung bis Gerin- nung	Rötung bis Gerin- nung, keine Gas- bildung

der Paratyphusbazillen und ihnen nahestehender Bakterien

Grünlösungen nach Löffler		Lackmus-Milch-zucker-agar nach v. Drigalski-Conradi	Fuchsin-agar nach Endo	Malachit-grünagar nach Löffler	Säure-fuchsin-agar nach Kindborg	Malachit-grünagar nach Padlewski	Malachit-grün-Safranin-Reinblau-agar nach Löffler	Indol-bildung
I.	II.							
Gerinnung; über dem Gerinnsel klare, grüne Flüssigkeit	unverändert	Kolonien blau	Kolonien farblos	zartes Wachstum ohne Verfärbung	Kolonien farblos	Kolonien farblos	Kolonien flach, bläulich mit Metallglanz	O
schmutzigschaumige Gerinnung	unverändert, ev. langsame Entfärbung	"	"	"	"	"	Kolonien bläulich ohne typischen Metallglanz	O
Bildung schmutziger Flocken, grüner Schaumring	Entfärbung ohne Schaumbildung	"	"	kräftiges Wachstum mit Aufhellung, Gelbfärbung	"	"	Kolonien saftig, blau-rötlich, ohne Metallglanz	O
"	"	"	"	"	"	"	"	O
"	schmutzigschaumige Gerinnung	Kolonien rot	Kolonien leuchtend rot	kein oder schlechtes Wachstum	Kolonien rot	Kolonien rot	dicke, saftige, rot werdende Kolonien	+
unverändert	unverändert	Kolonien blau						O
zuweilen Gerinnung	"	"						+ (nach 3- bis 5mal 24 St.)

Abgesehen von der bisher besprochenen Krankheitsform, in der der Paratyphus also dem Abdominaltyphus mehr oder weniger ähnlich ist, kommen aber auch sporadische oder epidemisch gehäufte Paratyphusinfektionen vor, deren klinisches Bild demjenigen einer schweren Gastroenteritis gleicht. Hierher gehören vor allem die durch den Paratyphus B-Bazillus verursachten Fleischvergiftungen, weiterhin aber auch Infektionen, über deren Übertragungsweise wir noch nicht näher unterrichtet sind. Profuse, oft reiswasserähnliche Diarrhöen, häufiges Erbrechen, Wadenkrämpfe, Aphonie der Stimme und schneller Verfall charakterisieren diese Erkrankungsform, die zu Cholerazeiten sehr leicht den Verdacht der asiatischen Cholera erwecken kann. Auch Krankheitsbilder, die durchaus der Dysenterie gleichen, können durch Paratyphusbazillen hervorgerufen werden.

Die Komplikationen, die beim Abdominaltyphus das klinische Bild verändern (Darmblutungen, Bronchitis, pneumonische Prozesse usw.), kommen auch bei Paratyphus B vor. Rezidive nach eingetretener Rekonvaleszenz sind außerordentlich selten, während sie bekanntlich bei Typhus häufig beobachtet werden.

Bemerkenswert ist, daß beim Paratyphus — ebenso wie beim Typhus — mitunter Krankheitserscheinungen von seiten des Respirationstraktes das Gesamtbild beherrschen; man spricht dann von einem Pneumo- oder Pleuropneumoparatyphus. *Hübschmann, G. Herxheimer, Lepkne* u. a. haben weiterhin darauf hingewiesen, daß beim Paratyphus recht oft die Nieren in besonderem Maße in Mitleidenschaft gezogen werden. Meist handelt es sich um parenchymatöse Degenerationen, häufig aber auch um hämorrhagische Entzündungen oder um die Bildung kleiner Abszesse, verursacht durch eine lokale Ansiedlung der Bazillen in der Niere. Es kommt nicht selten vor, daß bei der Obduktion die Nieren allein pathologische Veränderungen erkennen lassen: sog. Nephroparatyphus. Derartige Beobachtungen liegen übrigens ebenso wie für Paratyphus B auch für den später zu schildernden Paratyphus A vor.

Der Paratyphus B-Bazillus kann auch der Erreger lokaler Entzündungen und Eiterungen beim Menschen sein. Wiederholt hat man ihn in Abszessen (Mittellohreiterung, Pyothorax, Perityphlitis usw.) nachgewiesen. Nach *Schottmüllers* planmäßigen Untersuchungen kommt es, namentlich von den Genitalorganen des Weibes aus, gar nicht so selten zu anfangs lokalisierten Paratyphuserden im Körper, die von einer fieberhaften Allgemeininfektion mit Bakteriämie oder auch von ausgesprochener Sepsis gefolgt sein können. *Schottmüller* nimmt an, daß die Erreger hier von der Analöffnung aus in die nahegelegene Urethralmündung einwandern und zunächst eine Cystitis oder Pyelitis, unter Umständen auch von der Vagina aus eine Endometritis erzeugen.

Über das Zustandekommen des Krankheitsprozesses gilt, wenn wir in erster Linie die typhusähnlich verlaufenden Formen des Paratyphus berücksichtigen, das gleiche, was früher bei der Besprechung des Abdominaltyphus gesagt wurde. Die Erreger des Paratyphus sind in eben dem Maße wie die *Eberth-Gaffkyschen* Bazillen während der Krankheit im Blut, in der Milz und den inneren Organen nachweisbar, rufen also eine Septikämie hervor. Auch bezüglich der Ausscheidung der Erreger, ihres Vegetierens in der Gallenblase und des Vorkommens von Dauerausscheidern und Bazillenträgern kann auf die früheren Ausführungen verwiesen werden.

Während die schwersten, unter dem Bilde der Gastroenteritis verlaufenden Paratyphusinfektionen gar nicht so selten tödlich enden, ist die Prognose der typhusähnlichen Formen des Paratyphus günstiger als diejenige des Typhus. Nach *Lentz* beträgt die Mortalität hier 3·3%, bei Typhus etwa 9%. Im Kriege hat die Sterblichkeit der an Paratyphus B erkrankten Heeresangehörigen nur 1—2% betragen.

Die **Sektionsbefunde** von einwandfreien und unkomplizierten Paratyphusfällen lassen nach Untersuchungen von *Hübschmann*, *Kaliebe*, *G. Herzheimer*, *Lepehne* u. a. erkennen, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von den bei Typhus gefundenen nicht unerheblich abweichen. Bei einem Teil der Paratyphusleichen finden sich allerdings die gleichen Veränderungen wie bei Typhus (*Jaffé*).

Obduktions-
befunde.

Der Darm bietet zumeist nur die Erscheinungen einer mehr oder minder schweren Enteritis mit starker Schwellung der gesamten Schleimhaut und Hämorrhagien. Die lymphatischen Apparate sind nur selten in besonderem Maße ergriffen. Wo Geschwürsbildungen vorhanden sind, haben diese ihren Sitz öfter im Dickdarm, als im Dünndarm, liegen nicht in den *Peyerschen* Platten und den solitären Lymphknötchen, sind — im Gegensatz zu den längsgestellten Typhusgeschwüren — in der Regel quergestellt und zeigen keinen markig geschwollenen Grund und Rand, sondern sehen wie „ausgestampft“ aus (*G. Herzheimer*). Mitunter haben die Paratyphusgeschwüre einen ausgesprochen dysenterischen Charakter. Besonders bemerkenswert ist ferner, daß im Gegensatz zum Typhus ein Milztumor in der Regel nicht nachzuweisen ist. Es gibt aber auch Fälle von Paratyphus, die in allen wesentlichen Eigenschaften dem pathologisch-anatomischen Bild des Abdominaltyphus gleichen.

Bei der akuten gastroenteritischen Form sind die Obduktionsbefunde in der Regel auch gering im Verhältnis zu den schweren klinischen Erscheinungen. Oft ist hier bei schnell tödlich verlaufenen Fällen nur ein geringes Ödem und eine stärkere Gefäßfüllung der Därme nachweisbar. In anderen Fällen trifft man in großer Ausdehnung punktförmige Blutungen auf der ganzen Darmschleimhaut, manchmal auch auf der Pleura und auf dem Perikard. Umfangreiche Blutungen sieht man nur selten, geschwürige Prozesse nur nach längerdauerndem Krankheitsverlauf. In den choleraähnlich verlaufenen Fällen ist vorzugsweise die Magenschleimhaut krankhaft verändert, die das Bild einer schweren, mitunter eitrigen Gastritis bietet. Die Schleimhäute des Duodenums, Ileums und Coecums zeigen meist eine mehr oder minder starke Rötung und Schwellung, in seltenen Fällen auch frische Geschwüre in geringer Zahl. Die *Peyerschen* Plaques und Solitärfollikel pflegen nicht wesentlich verändert zu sein.

Es kommen auch **Mischinfektionen** mit Typhus- und Paratyphusbazillen vor, ebenso Mischinfektionen mit beiden Typen der Paratyphusbazillen und mit Paratyphus- und Ruhrbazillen. Im gewöhnlichen Leben sind solche Vorkommnisse immerhin Seltenheiten, aber im Kriege sind sie bei Truppenteilen, in die mehrere dieser Infektionsstoffe eingeschleppt waren, von verschiedenen Autoren in größerer Zahl festgestellt worden. Ob bei derartigen Befunden die verschiedenen Bakterien auch für den Krankheitsfall ätiologisch bedeutungsvoll waren, diese Frage wird sich mit einiger Sicherheit entscheiden lassen, wenn die Paratyphusbazillen aus dem Blut gezüchtet sind. Man muß besonders bei den Paratyphus B-Bazillen immer im Auge behalten, daß sie auch als harmlose Saprophyten in den Darmkanal eingedrungen sein könnten. Die Prüfung der Agglutinationswirkungen des Krankenserums gibt — auch bei Heranziehung des *Castellanischen* Versuches — keine sichere Auskunft über die dominante Bedeutung des einen oder des anderen nachgewiesenen Krankheitserregers. Bei Paratyphus findet sich andererseits nicht selten eine so starke Mitbeteiligung der Dickdarmschleimhaut, daß klinisch fast die Erscheinungen der Darmruhr (blutig-schleimige Entleerungen) vorgetäuscht werden können, ohne daß Mischinfektion von Ruhr und Paratyphus vorliegt.

Misch-
infektionen.

Die Mischinfektion von Cholera und Paratyphus wird gleichfalls, wenn sie auch gelegentlich vorkommt, durch die Befunde am Kranken häufiger, als sie bakteriologisch sichergestellt werden kann, klinisch vorgetäuscht.

*Paratyphus-
ähnliche
Bazillen
beim
Menschen.*

Im Laufe der Jahre ist die Zahl der Bakterien, die typhusähnliche Erkrankungen hervorrufen sollen, erheblich gewachsen. Es sind nicht nur verschiedene Typen des Paratyphusbazillus aufgestellt worden (Typus A und Typus B), sondern es ist auch eine ganze Anzahl von Bazillen beschrieben und als Erreger von Darmerkrankungen angesprochen worden, die dem Bacterium enteritidis Gärtner (S. 376) mehr oder weniger ähnlich, untereinander aber artverschieden sein sollen. Hierdurch ist eine gewisse Unsicherheit und Verwirrung in die ganze Frage des Typhus und der typhusähnlichen Erkrankungen getragen worden, denn zunächst verliert man den Überblick über die Stellung der einzelnen Arten im Bakteriensystem, ihre Eigenschaften und ihre Beziehungen zueinander. Diejenigen, welche an einer Spezifität der Bakterien und der zugehörigen Erkrankungen festhalten, müssen logischerweise zur Aufstellung verschiedener Krankheiten kommen. Wir hätten dann neben dem echten Typhus den Paratyphus A, den Paratyphus B, ferner mehrere Enteritiserkrankungen mit differenten Erregern [Gruppe A und B (*van Ermengem-de Nobeles*)] und noch andere Krankheiten, die durch weitere Abarten der Paratyphusbazillengruppe hervorgerufen werden sollen. Es sprechen aber für die Berechtigung einer derartigen Trennung der typhusähnlichen Krankheiten in zahlreiche Krankheiten, die mit verschiedenen Namen belegt werden, gar nicht die bisher bei anderen spezifischen Infektionskrankheiten gemachten Erfahrungen. Hier sei nur an die Spezifität des Cholera vibrio einerseits und das Vorkommen von choleraähnlichen Vibrionen erinnert. Es wird auch immer wahrscheinlicher, daß die als besondere Erreger beschriebenen Bakterien nichts weiter sind, als durch Anpassung oder Variation entstandene Spielarten des Paratyphus B-Bazillus.

Im Gegensatz zu den Typhus- und Paratyphusbazillen, die als Erreger weitverbreiteter Krankheiten konstant gefunden werden, ist für die Mehrzahl der oben erwähnten Bakterien mit differenten biologischen Eigenschaften, auf die vorhin Bezug genommen wurde, die pathogene Bedeutung für den Menschen noch keineswegs genügend bewiesen. Als Erreger von verbreiteten Krankheiten können sie schon wegen der Seltenheit ihres Vorkommens nicht hingestellt werden.

Diagnose.

Eine sichere **Diagnose** des Paratyphus ist nur mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden zu stellen. Die Krankheit allein auf Grund der klinischen Erscheinungen vom Typhus abzugrenzen, ist in vielen Fällen ganz unmöglich. Was zunächst den Nachweis der Paratyphusbazillen betrifft, so kommen als Untersuchungsmaterial ebenso wie beim Typhus vorwiegend Blut, Roseolensaft, Fäzes und Urin in Frage. Die Methodik ist im wesentlichen die gleiche wie beim Nachweis der Typhusbazillen. Blut, unter aseptischen Kautelen aufgefangen, wird in Galle oder Bouillon gebracht, und nach 24stündiger Bebrütung werden Aussaaten auf Lackmus-Milchzucker-Agar angelegt. Für die Untersuchung der Fäzes ist bei weitem das beste Verfahren die Vorkultur auf Malachitgrün-Agar. Auch beim Vorhandensein ganz spärlicher Keime gelingt es mittelst dieses fast spezifischen Anreicherungsverfahrens beinahe regelmäßig, die Paratyphusbazillen auf der zweiten Plattenserie zu isolieren. Die verdächtigen Kolonien werden mit Hilfe der orientierenden Agglutinationsprobe untersucht. Zur Anstellung dieser Probe ist hochwertig agglutininendes Serum

in stärkeren Verdünnungen zu benutzen. In allen wichtigeren Fällen wird es sich aber empfehlen, den quantitativen Agglutinationsversuch und die kulturellen Untersuchungen mit den reingezüchteten Bakterien vorzunehmen, und zwar besonders:

1. Prüfung auf Gärung und Fluoreszenz in Neutralrotagar,
2. Züchtung in Lackmusmolke,
3. Züchtung in Milch oder in den *Barsiekowschen* Nährmedien.

Unter Umständen kann auch die Heranziehung des *Pfeifferschen* Versuches vorteilhaft sein.

Aber nicht nur durch die Züchtung der Paratyphusbazillen kann die Diagnose eines verdächtigen Krankheitsfalles erbracht werden, sondern auch durch den Nachweis der spezifischen Blutveränderungen, denn im Verlaufe der Erkrankung treten spezifische Agglutinine auf. In der 3. Krankheitswoche werden höhere Agglutinationswerte des Serums nur bei etwa 5% der Fälle vermißt. Alles das, was über die Methodik und die Verwertung der Agglutinationsprobe beim Typhus gesagt ist, gilt auch für den Paratyphus. Namentlich beweist auch hier ein negativer Ausfall der Reaktion nichts gegen das Bestehen von Paratyphus. Umgekehrt kann aus dem positiven Ausfall der Probe, ebenso wie aus einem positiven Bazillenbefund in den Fäzes nicht ohne weiteres der Schluß gezogen werden, daß gleichzeitig bestehende Krankheitssymptome auch in genetischem Zusammenhange auf eine Paratyphusinfektion zurückzuführen sind. Spezifisch für Paratyphusbakterien erhöhte Agglutinationsfähigkeit des Blutes findet sich auch nach Ablauf eines Paratyphus noch längere Zeit, ebenso wie die Paratyphusbazillen sich im Darm monatelang nach der Genesung halten können. Der Nachweis von Paratyphusbazillen im Blut durch Anreicherungsverfahren kann ebenfalls nur dann diagnostisch verwertet werden, wenn gleichzeitig verdächtige Krankheiterscheinungen bestehen.

Wir müssen noch mit einigen Worten auf die Gruppenagglutination eingehen, die gegenüber den Typhusbazillen gerade im Serum von Paratyphuskranken häufig beobachtet wird. In der Mehrzahl der Fälle wird bei Anwendung der quantitativen Probe eine genaue Auswertung des Serums mit Typhus- und Paratyphusbakterien Zweifel nicht aufkommen lassen.

Es kommt aber mitunter vor, daß ein an Paratyphus B leidender Mensch einen ebenso hohen Agglutinationstiter für Typhusbakterien aufweist, wie für Paratyphus B-Bazillen, und umgekehrt kann auch bei einwandfreier Technik der Untersuchung das Serum eines Typhuskranken ebenso hohe oder sogar noch höhere Werte für den Paratyphusbazillus aufweisen, als für den Typhusbazillus. Die Beurteilung derartiger Befunde bietet also manchmal große Schwierigkeiten. Über diese hilft auch der *Castellani'sche* Versuch (s. S. 189) nicht immer hinweg. Nach den Erfahrungen von *Lentz* gibt uns hier die Schnelligkeit, mit der die Reaktion eintritt, bessere Anhaltspunkte, ob wir es bei einem positiven Ausfall mit der Wirkung von Haupt- oder Nebenagglutininen zu tun haben. Der Paratyphus B-Bazillus wird von einem auf ihn spezifisch wirkenden Serum, mag dieses von einem immunisierten Tiere stammen oder von einem Rekonvaleszenten, wesentlich rascher agglutiniert, als der Typhusbazillus vom Typhusserum. Daraus zieht *Lentz* den Schluß, daß Agglutinationswirkungen eines Serums auf Paratyphus B-Bazillen, die erst nach mehrstündiger Einwirkung deutlich in Erscheinung treten, nicht spezifischer Natur sind, sondern auf Nebenagglutinine des Serums zurückzuführen sind. Die Agglutination der Paratyphus B-Bazillen durch spezifische Hauptagglutinine ist bei Zimmertemperatur (15–18° C) in einer halben Stunde völlig abgeschlossen. Tritt dagegen in

einem Serum, das Paratyphus B- und Typhusbazillen gleich oder annähernd gleich hoch agglutiniert, die Beeinflussung des Paratyphusbazillus erst nach 24stündigem Aufenthalt der Röhren im Brutschrank zutage, dann handelt es sich um ein Serum, das Hauptagglutinine für den Typhusbazillus enthält, den Paratyphusbazillus dagegen nur mitagglutiniert. Bei Kranken, die früher einer Schutzimpfung gegen Typhus unterzogen waren — und besonders natürlich dann, wenn der Impfstoff auch eine Paratyphusquote enthielt —, werden diese Verhältnisse ganz unübersehbar. Man kann in solchen Fällen aus den Agglutinationswirkungen der Krankenserä kleinerlei diagnostische Schlüsse mehr ziehen.

Vorkommen
in der
Augenweill.

Die Forschungen der letzten Jahre haben zu der Erkenntnis geführt, daß die Gruppe der **Paratyphus B-Bazillen in unserer Umgebung** in weiter Verbreitung vorkommt. Durch *Uhlenhuth, Hübener, Xylander* und *Bohtz* wurde nachgewiesen, daß der früher als Erreger der Schweinepest angeschene, vom Paratyphusbazillus nicht zu unterscheidende Hogcholera- oder Schweinepestbazillus im Darm gesunder Schweine sehr häufig angetroffen und mit den Exkrementen dieser Tiere weit verbreitet wird. unter Umständen auch in schlecht gehaltene Brunnen oder sonstige Trinkwasserversorgungsanlagen gelangen kann. Es wurde dann weiter festgestellt, daß Wurstwaren, die nach Geruch, Geschmack und Aussehen durchaus einwandfrei sind, gar nicht selten Bazillen der Paratyphusgruppe enthalten, ohne daß ihr Genuß zu irgendwelchen Gesundheitsstörungen führt (*Mühlens und Dahm, Uhlenhuth und Hübener, Rimpau*). Weiterhin werden solche Bakterien gefunden in unzerlegtem Muskelfleisch geschlachteter Schweine und Rinder (*Conradi*), in Milch (*Uhlenhuth und Hübener*), in Wasser, das nachweisbar nicht mit Dejekten von Paratyphuskranken infiziert worden war (*Förster*), usw.

Vorkommen
bei Tier-
krankheiten.

Mannigfach finden sich **Bakterien der Paratyphusgruppe bei Krankheiten der Tiere**. Bei der Schweinepest spielen sie, wie wir später bei Besprechung dieser Krankheit sehen werden, eine sekundäre Rolle, aber bei der Kälberruhr, der Pleuropneumonie und Septikämie der Kälber, der Mastitis und Enteritis der Kühe und Rinder, dem Mäusetyphus, der Rattenenteritis, der Katzenenteritis, der Pseudotuberkulose der Meerschweinchen und der Enteritis der Papageien und Sperlinge sind paratyphusähnliche Bazillen die eigentlichen Krankheitserreger.

Der sog. Psittakosebazillus, der kulturell und serologisch den Bakterien der Paratyphusgruppe zuzurechnen ist (s. S. 361), wurde im Jahre 1892 von *Nocard* aus dem Knochenmark von Papageien gezüchtet, die an seuchenhafter Enteritis zugrunde gegangen waren. Da schon wiederholt typhöse, oft tödlich verlaufende Erkrankungen des Menschen in Form kleinerer Epidemien beobachtet worden sind, in denen man als Infektionsquelle Papageien ansehen mußte, und *Gilbert* und *Fournier* im Herzblut einer an solcher Infektion verstorbenen Frau diese Bazillen nachweisen konnten, wird der *Nocardsche* Bazillus fast allgemein als Erreger der menschlichen „Psittakose“ betrachtet. *Bachem, Selter* und *Finkler* bezweifeln auf Grund der eingehenden Untersuchungen, die sie im Jahre 1909 bei einer solchen Epidemie anstellten, die Berechtigung dieser Annahme, weil sich bei späteren Epidemien niemals wieder die *Nocardschen* Bazillen in den Organen der Verstorbenen oder den Ausscheidungen der Kranken feststellen ließen und weil niemals eine spezifische Agglutinationswirkung des Blutserums der Kranken nachzuweisen war. Die letztgenannten Autoren wiesen als Erreger ihrer Epidemie, deren Krankheitsfälle unter dem Bilde atypischer Pneumonien verliefen, Streptokokken nach. Daß der *Nocardsche* Bazillus ein häufiger Erreger von seuchenhaften Enteritiden der Papageien ist, ist nicht zu bezweifeln; ob er aber auch ein häufiger Erreger menschlicher Infektionen ist, die von kranken Papageien ihren Ausgang nehmen, steht noch nicht fest. Man läßt deshalb zweckmäßig den Namen „Psittakosebazillus“ für den *Nocardschen* Bazillus

am besten fallen und bezeichnet ihn als „Papageienpestbazillus“ (*Uhlenhuth* und *Hübener*).

Wie sind nun **Paratyphusbazillenbefunde beim kranken und gesunden Menschen** zu beurteilen? Wir hatten bereits (S. 363 ff.) besprochen, daß die Paratyphus B-Bazillen leichtere und schwere Infektionen beim Menschen hervorrufen können, und daß auch Dauerausscheider und gesunde Bazillenträger in der Umgebung von Paratyphuskranken ebenso häufig gefunden werden, wie bei anderen Infektionskrankheiten. Nun sind aber Bazillen der Paratyphusgruppe in den Exkreten von kranken Menschen wiederholt festgestellt worden, wo ein Paratyphuskranker als Ansteckungsquelle nicht ermittelt werden konnte, und wo auch keine besondere Veranlassung vorlag, ihnen eine ätiologische Bedeutung für den betreffenden Krankheitsfall beizumessen. Bei Typhus gelang ein solcher Nachweis neben dem des Typhusbazillus mehrfach (*Conradi* u. a.); ferner sind Paratyphus B-Bazillen-Befunde mitgeteilt worden bei Kranken, die an Scharlach, Masern, Pneumonie, Pleuritis, Mandelentzündung, Phthise, Meningitis, Malaria, gelbem Fieber, Maltafieber, Pappataciefieber usw. litten. Im Eiter ließen sich Bazillen der Paratyphusgruppe nachweisen bei Otitis media, Orchitis, Cholecystitis, Periproctitis, Osteochondritis, Monarthrit, Lymphadenitis usw. Schließlich hat man dann die Bazillen bei weiteren Forschungen nach ihrer Verbreitung auch bei völlig gesunden Personen gefunden, die zu Paratyphuskranken in nachweisbaren Beziehungen niemals gestanden hatten (*Conradi, Rimpau, Gaethgens, Nieter, Mar-mann* u. a.). Das ist ja in Rücksicht auf ihr gelegentliches Vorkommen in Fleisch- und Wurstwaren nicht verwunderlich. Die Paratyphus B-Bazillen sind in solchen Fällen nicht nur in den Fäzes angetroffen worden, sondern auch im Blut und im Urin, sodaß angenommen werden muß, daß sie die Darmwand durchwandern und ins Blut übertreten können, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen auszulösen (*Rimpau*).

Beurteilung
der Befunde
beim
Menschen.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich, daß ein Befund von Paratyphusbazillen im menschlichen Körper je nach den begleitenden Umständen ganz verschieden zu beurteilen ist. Wenn ein solcher Befund im Einzelfalle bei einem Menschen erhoben wird, der völlig gesund ist und in dessen Umgebung paratyphusverdächtige Erkrankungen nicht vorgekommen sind, wird man annehmen können, daß die Bazillen als harmlose Saprophyten in den Körper eindringen und krankmachende Wirkungen in ihm nicht ausüben. Es handelt sich dann nicht um menschenpathogene Arten. In diesen Fällen ist die Zahl der Kolonien, die man auf den Platten findet, meist eine geringe, und wenn man das Blutserum der betreffenden Person prüft, so zeigt es keine auffallend hohen Agglutinationswerte gegenüber einer einwandfreien Paratyphus B-Kultur. Anders dagegen im Verlaufe einer Erkrankung, die unter dem Bilde des Abdominaltyphus oder dem auf S. 366 beschriebenen Bilde der akuten Gastroenteritis verläuft, wenn sich gleichartige Erkrankungen gehäuft haben, oder wenn in der Umgebung derartiger Krankheitsfälle Leichtkranke oder Gesunde Paratyphus B-Bazillen ausscheiden. Hier hat man menschenpathogene Bakterien vor sich, die bei dem einen eine mehr oder weniger

schwere Krankheit hervorrufen und infolge der Reaktion des Organismus zu einer Steigerung der spezifischen Paratyphus B-Agglutinine führen, beim anderen aber nur deswegen nicht krankmachend wirken, weil hier der Körper durch Immunität oder besondere Widerstandskraft gegen ihre schädigenden Wirkungen geschützt ist.

Verschiedene Arten von Bazillen in den beiden gedachten Fällen anzunehmen, dazu liegt kein triftiger Grund vor. Wir haben, wie schon erwähnt, keine sicheren Unterscheidungsmerkmale für die verschiedenen Bakterien der Paratyphusgruppe. Auch das Tierexperiment kann die Frage, ob die Mikroorganismen für den Menschen pathogen oder nichtpathogen sind, mit der nötigen Sicherheit nicht entscheiden. Man muß sich also vorläufig mit der Annahme begnügen, daß die Vertreter der Paratyphusgruppe je nach ihrer Virulenz und der Menge, in der sie in den Organismus eindringen, und je nach den Widerstandskräften, die dieser ihren Wirkungen entgegenzusetzen vermag, eine verschiedene Bedeutung beanspruchen, und daß die „Virulenz“ wesentlich von den Bedingungen abhängen wird, unter denen die Bazillen zuletzt lebten. Wenn sie kurz vor ihrem Eindringen in den Organismus des Menschen mit dem Körper eines anderen Menschen oder eines Tieres in so innige Wechselbeziehungen traten, daß sie eine Erkrankung hervorriefen, oder wenn sie auf eiweißreichem Material (Fleisch, Wurst usw.) bei höherer Außentemperatur besonders günstige Entwicklungsbedingungen fanden, wird ihre Virulenz größer sein, als wenn sie als harmlose Saprophyten z. B. im Darm eines Schweines oder in einem Brunnenwasser lebten.

Man wird *Hübener* beistimmen können, der seinen Standpunkt in dieser Frage folgendermaßen präzisiert: „Phylogenetisch betrachtet waren die Vertreter der in Rede stehenden Gruppe wie alle anderen Bakterien im Haushalt der Natur ursprünglich unschädliche Wesen. Erst dadurch, daß sie sich im Laufe der Zeit den ihnen ursprünglich fremden Verhältnissen des Tierkörpers anpaßten, gaben sie die Fähigkeit der ausschließlichen Existenz in der Außenwelt auf, wurden Parasiten und erlangten pathogene Eigenschaften. Infolge der Mannigfaltigkeit in den Lebensbedingungen und Ernährungsverhältnissen ging ihre Differenzierung so weit, daß sie für einzelne Tierarten ganz besonders pathogene Eigenschaften erwarben, aber sie ging nicht, wie bei anderen Bakterien, so weit, daß sie ihre Daseinsbedingungen lediglich dem Tierorganismus anpaßten und die Fähigkeit, in der Außenwelt zu existieren und zu vegetieren, aufgaben. Im Gegenteil, die Fähigkeit der saprophytischen Existenz in der Außenwelt und des parasitischen Lebens im Organismus ist ein Charakteristikum unserer Bakterienart und erklärt die scheinbaren Widersprüche ihrer weiten Verbreitung als Saprophyten und ihrer oft erwiesenen großen Pathogenität. Mit anderen Bakterien teilt die Paratyphusgruppe die Eigenschaft, in dem einen Falle ohne weiteres das lebende Gewebe anzugreifen und krankmachend zu wirken, in dem anderen Falle aber eine Schädigung des Gewebes, sei es allgemeiner oder lokaler Natur, abzuwarten, um sich hier anzusiedeln und dann erst deletär zu wirken, oder im dritten Falle überhaupt keine krankmachenden Einflüsse zu entfalten. Die Paratyphusbazillen tragen ihren Namen eigentlich zu Unrecht, denn in den seltensten Fällen entsteht unter ihrem Einfluß beim Menschen ein dem Abdominaltyphus gleichendes Krankheitsbild. In den meisten Fällen verursachen sie das Bild der akuten Enteritis oder der allgemeinen Sepsis, sodaß man besser tut, nach dem Vorgange von *Jürgens* bei positivem Befunde von Paratyphusbazillen im Verlaufe irgend eines Krankheitsprozesses von „Paratyphusbazillose“ anstatt von „Paratyphus“ zu sprechen.

Epidemiologie.

Was nun die **Epidemiologie** der durch Paratyphus B-Bazillen hervorgerufenen Erkrankungen des Menschen anbetrifft, so sind hier noch manche Fragen in Dunkel gehüllt. Bei Infektionen, die typhusähnlich verlaufen, und auch bei vielen epidemisch zusammenhängenden Gastro-

enteritiden ist der paratyphuskranke Mensch oder der von letzterem infizierte Bazillenträger als unmittelbare oder mittelbare Ansteckungsquelle anzusehen. Es sind zahlreiche Epidemien in der Literatur beschrieben worden, die in einwandfreier Weise einen solchen Zusammenhang erkennen lassen. Die Kontaktinfektion spielt hier die gleiche Rolle wie beim Typhus. Daneben hat die Nahrungsmittelinfektion ihre große Bedeutung.

Wenn ein Paratyphus B-Bazillen ausscheidender Fleischer mit kotbeschnitzten Fingern Fleisch bearbeitet, so werden sich unter Umständen auf diesem, namentlich wenn es mehrere Tage bei hoher Außentemperatur aufbewahrt wird, die Bazillen in ungeheuerem Maße vermehren und zu Erkrankungen aller jener Menschen führen, die das Fleisch in rohem oder ungenügend gekochtem Zustande verzehren. Durch Versuche läßt sich zeigen, daß die Bazillen dieser Gruppe die Fleischwaren geradezu durchwachsen, wenn sie auf die Außenfläche gebracht werden. Ebenso liegen die Verhältnisse bei den mehrfach beschriebenen Paratyphusepidemien, die durch Backwaren eines als Dauerausscheider festgestellten Bäckers verbreitet werden. Auch Milch, Gemüse und Obst wird auf diese Weise oft infiziert.

Bei den Fleischvergiftungen entstammen die zur Erkrankung des Menschen führenden Paratyphusbazillen aber vielleicht noch häufiger dem kranken Tiere. Vielfach schließen sich derartige Infektionen an den Genuß des Fleisches notgeschlachteter Tiere und es ist in solchen Fällen die Annahme gerechtfertigt, daß beim kranken oder sterbenden Tiere die Paratyphus B-Bazillen vom Darm oder nach der Geburt vom Uterus aus in das Blut und mit ihm in großen Mengen in das Fleisch und die inneren Organe eindringen. Das Fleisch braucht in solchen Fällen keineswegs durch Aussehen, Farbe usw. besonders aufzufallen. Nur die bakteriologische Untersuchung kann feststellen, daß es zum Genuß untauglich ist. Wird aus Fleisch oder Organen, die Paratyphusbazillen in großen Mengen enthalten, Wurst bereitet, so erkrankt nach ihrem Genuß, wenn die Bazillen nicht durch längeres Kochen unschädlich gemacht sind, der größte Teil der Konsumenten. Anders steht es aber, wenn Wurstwaren nur vereinzelte harmlose Paratyphus B-Bazillen aus dem verwendeten Darm oder dem Fleisch in gesundem Zustande geschlachteter Tiere enthalten. Hier verursacht der Genuß keine Erkrankungen, und wenn bei den Konsumenten Paratyphusbazillen im Stuhl gefunden werden, so handelt es sich eben um die Wiederausscheidung der als harmlose Saprophyten mit der Nahrung aufgenommenen Bazillen (sog. „alimentäre Ausscheidung“ nach *Conradi*). Je nach der Virulenz und Giftwirkung der einzelnen Stämme ist naturgemäß die Zahl der zur Feststellung kommenden Fälle bei den einzelnen Epidemien sehr verschieden groß. Es gibt Paratyphusepidemien, die im allgemeinen so leicht verlaufen, daß man nur durch sorgfältige Untersuchungen der Umgebung und durch Prüfung der Agglutinationswirkung der Sera einigermaßen ihren Umfang aufdecken kann.

Nochmals betont sei, daß man eine ätiologische Bedeutung einem Paratyphusbazillenbefunde in den Fäzes, im Urin oder auch im Blute nur dann beimessen darf, wenn das klinische Bild damit im Einklang steht, wenn man das Vorhandensein größerer Mengen der Bazillen annehmen und reaktive Vorgänge

im erkrankten Organismus, z. B. durch die Agglutinationsreaktion, feststellen kann.

Bei einem Verdacht auf Nahrungsmittelvergiftung durch Paratyphus B-Bazillen wird man außerdem den Nachweis erbringen müssen, daß die Mehrzahl der Konsumenten gleichzeitig erkrankte, andere Personen aber frei blieben, und daß die gleichen Bakterien, die bei einer größeren Zahl der Erkrankten in den Entleerungen nachgewiesen wurden, auch in dem verdächtigen Nahrungsmittel vorhanden waren. Vielfach wird in letzterer Beziehung noch als beweisend angesehen, wenn Mäuse nach Verfütterung eines verdächtigen Fleisches an Paratyphusseptikämie eingehen. *Zwick* und *Weichel* haben aber gezeigt, daß Bakterien aus der Paratyphusgruppe sich nicht selten im Darm gesunder Mäuse finden und unter dem Einfluß schädigender Momente, wie sie eine einseitige Verfütterung von Fleisch, namentlich von geräuchertem oder gepökeltem Fleisch bei diesen Tieren darstellt, in das Blut und die inneren Organe einwandern. Der Mäusefütterungsversuch ist daher zum Nachweis von Fleischvergiftungserregern ungeeignet.

Prophylaxe
und Be-
kämpfung.

Die Maßnahmen, die zur **Verhütung und Bekämpfung der Infektion** mit Paratyphusbazillen zu ergreifen sind, müssen in Hinsicht auf die oben skizzierten verschiedenen Arten der Infektion je nach der besonderen Sachlage verschieden sein. Ein Kampf gegen die als Saprophyten in unserer Umgebung weitverbreiteten Bakterien der Paratyphusgruppe ist von vornherein aussichtslos. Auch der Gesunde, der gelegentlich nach dem Genuß von Würsten usw. Paratyphusbazillen in geringer Menge ausscheidet, kann nicht Gegenstand sanitätspolizeilicher Maßnahmen sein. Wohl aber müssen wir mit aller Schärfe und Konsequenz gegen die Übertragung derjenigen Paratyphusbazillen auf den Menschen vorgehen, die als Krankheitserreger aus dem menschlichen und tierischen Körper stammen. Der an echter Paratyphusinfektion leidende Mensch muß den Ausgangspunkt unserer Bekämpfungsmaßnahmen bilden und als Quelle weiterer Erkrankungen in der gleichen Weise unschädlich gemacht werden, wie es bei der Bekämpfung des Typhus besprochen wurde. Ebenso ist der gesunde Bazillenträger aus der Umgebung Erkrankter zu behandeln, denn die Erfahrung hat oft und deutlich genug gelehrt, daß von diesen große Mengen infektionstüchtiger Bazillen ausgestreut werden. Die vom kranken Tiere dem Menschen drohenden Gefahren einer Paratyphusinfektion lassen sich schon dadurch erheblich verringern, daß man den Genuß rohen Fleisches, der auch aus manchen anderen Gründen hygienisch bedenklich ist, völlig vermeidet. Fleisch, das genügend gekocht oder gebraten ist, bietet in dieser Hinsicht keine Gefahren. Im übrigen muß die gesetzlich geregelte Fleischschau, bei der viel mehr als bisher auch die bakteriologischen Untersuchungsmethoden herangezogen werden sollten, die Abgabe infizierten Fleisches wirksam verhindern. Es muß im besonderen gefordert werden, daß nach Notschlachtungen — namentlich dann, wenn das Fehlen größerer Läsionen an den inneren Organen der Tiere oder die Geringfügigkeit der Veränderungen zu den schweren Krankheitserscheinungen während des Lebens anscheinend in gar keinem Verhältnis steht — die Abgabe des Fleisches zur menschlichen Nahrung von dem negativen Ausfall der bakteriologischen Prüfung abhängig gemacht wird (*M. Müller*). peinlichste Sauberkeit beim Zerlegen, beim Transport, bei der Verarbeitung und Aufbewahrung des Fleisches ist unbedingt erforderlich, um dieses vor späterer Infektion zu bewahren.

Sichere epidemiologische Erfahrungen, inwieweit der Mensch durch das Überstehen des Paratyphus eine **Immunität** gegen Neuerkrankungen erwirbt, liegen bis jetzt nicht vor. Nur das ist als feststehend zu betrachten, daß Menschen, die Paratyphus überstanden haben, nicht gegen Typhus immun sind und vice versa. Experimentell ist jedoch die Annahme begründet, daß die Paratyphusimmunität beim Menschen eine sehr langdauernde ist. Abgesehen davon, daß Rezidive nach abgelaufener Erkrankung sehr selten sind, spricht dafür auch das Auftreten der spezifischen Substanzen während des Verlaufes oder nach Ablauf der Infektion. Ein Analogieschluß vom Abdominaltyphus ist hier wohl erlaubt. Neben den Agglutininen sind Bakteriolyse im Blutserum der Rekonvaleszenten nachweisbar. Sie werden sich, da sie spezifisch meist nur auf Paratyphusbazillen wirken, ebenso wie die Agglutinine häufig zu einer retrospektiven Diagnose der Krankheit verwenden lassen. Ihr Nachweis geschieht am sichersten durch den *Pfeifferschen Versuch*.

Weitere Anhaltspunkte dafür, daß beim Menschen durch Überstehen des Paratyphus eine langdauernde Immunität erzielt wird, liefern auch die Tierversuche. Es gelingt außerordentlich leicht, empfängliche Tiere durch Einverleibung von abgetöteten Kulturen oder nichttödlichen Mengen lebender Bakterien gegen das vielfache Multiplum der sicher tödlichen Dosis zu immunisieren. Im Serum der Tiere treten als Folge der Immunisierung die gleichen spezifischen Substanzen auf, die im Serum der Menschen nach spontaner Infektion zu finden sind. Durch systematische Vorbehandlung kann man leicht bei größeren Tieren und Kaninchen eine starke Anhäufung der Agglutinine und Bakteriolyse herbeiführen, die sich zur Identifizierung und Differenzierung der Paratyphusbakterien mit Erfolg verwenden lassen.

Die Immunisierungsversuche an Tieren haben außerdem bemerkenswerte Aufschlüsse über die **Beziehungen des Paratyphus B-Bazillus zum echten Typhuserreger, zu den Bakterien der Fleischvergiftungen vom Typus des Bac. enteritidis Gärtner und zum Mäusetyphusbazillus** ergeben. Durch die umfangreichen, von anderer Seite bestätigten Untersuchungen von *Kutscher* ist sichergestellt, daß eine aktive Immunisierung hochempfindlicher Tierarten gegen lebende virulente Bazillen der Paratyphus B-Gruppe nur schwer und nicht sicher mit abgetöteten, sicher nur mit lebenden Erregern (kleinsten, nicht tödlichen Dosen virulenter Bazillen oder abgeschwächten Kulturen) erreicht werden kann. Wenn man Meerschweinchen aktiv mit Paratyphus B-Bazillen immunisiert, zeigen sie sich nicht nur gegen die echten Paratyphusbazillen, sondern auch gegen den *Bacillus typhi murium* und diejenigen Stämme aus der Gruppe der Fleischvergiftungsbakterien immun, die sich kulturell und biologisch sowie namentlich im Tierversuch wie der Paratyphusbazillus B verhalten. Ganz konform mit diesen Ergebnissen gehen die mit einem hochwertig agglutinierenden Paratyphus B-Serum erhaltenen Resultate. Ein derartiges Serum wirkt agglutinierend auf die Paratyphus B-Bakterien, die Mäusetyphusbazillen und diejenigen Bakterien der Fleischvergiftung, die oben erwähnt sind. Auf Typhusbazillen zeigt das Paratyphusserum nur eine geringe Agglutinationswirkung, die innerhalb mäßiger Grenzen schwankt. Es handelt sich hier um eine Gruppen- oder Mitagglutination, die außerhalb des Be-

Beziehungen
des Paratyphus-
bazillus zu
den ihm
nahe-
stehenden
Arten.

reichs der spezifischen Wirkung der Typhus- bzw. Paratyphussera liegt, aber doch zeigt, daß sich der Typhus- und Paratyphus B-Bazillus im System der Bakterien ziemlich nahestehen. Beide Bakterien besitzen nämlich einen Teil ihrer agglutininbindenden Gruppen gemeinsam. Ganz eindeutige Resultate ergeben die Versuche mit einem spezifisch bakteriziden Serum, das am besten durch subkutane oder intraperitoneale Vorbehandlung von Kaninchen zunächst mit abgetöteten, dann mit lebenden Paratyphusbazillen hergestellt wird. Das bakterizide Paratyphusserum wirkt, wie umfangreiche, von *Kolle*, *Kutscher* und *Meinicke* an einer großen Anzahl von Kulturen angestellte Versuche gezeigt haben, nur auf die echten Paratyphusbazillen, Mäusetyphusbazillen und die oben erwähnten Stämme der bei Fleischvergiftungen gefundenen Paratyphusbakterien.

Auch die Immunitätsforschungen zeigen also, daß der Paratyphus B eine ätiologisch vom Typhus scharf zu trennende Krankheit darstellt. Dafür spricht die Einheitlichkeit, welche die Paratyphus B-Stämme verschiedenster Provenienz nicht nur in ihrem kulturellen und biologischen, sondern auch im immunisatorischen Verhalten aufweisen. Das Typhusserum zeigt allerdings gegenüber manchen Fleischvergiftungsbakterien vom Typus *Bacillus enteritidis* Gärtner erhebliche Agglutinationswirkung und auch entsprechende bakteriolytische Wirkung im Tierversuch. Diese Stämme sind also von schwer agglutinablen oder „serumfesten“ Typhusstämmen allein mit den Immunitätsreaktionen nicht sicher zu trennen, wohl aber durch kulturelle Merkmale, Virulenz und Pathogenität. Zur Differenzierung von Bakterien dieser Gruppe sind daher unter Umständen alle bakteriologischen Methoden heranzuziehen.

Wenn man nach diesen Grundsätzen verfährt, kann man die Identität der Mäusetyphusbakterien mit den Paratyphus B-Bakterien einerseits und die Verschiedenartigkeit vieler als Fleischvergiftungsbakterien beschriebener Arten von der Paratyphus-Mäusetyphusgruppe andererseits nachweisen. Durch Passagen der Paratyphuskulturen durch Mäuse ist es mehrfach gelungen, diesen Bakterien eine solche Virulenz zu verleihen, daß sie Mäuse durch Verfütterung genau so wie die im Handel vertriebenen *Löfflerschen* Mäusetyphuskulturen töten. Die Bazillen des Mäusetyphus sind für den Menschen keineswegs harmlos. Wenn sie z. B. durch Unvorsichtigkeit in den Verdauungskanal von Personen gelangen, die mit dem Auslegen der Mäusetyphuskulturen auf Feldern usw. beschäftigt werden, so kann es zu mehr oder weniger schweren fieberhaften Erkrankungen kommen. Diese verlaufen vielfach ganz wie Paratyphusinfektionen. Damit ist das Beweismaterial geschlossen, daß die Mäusetyphusbazillen, die sich biologisch in keinem Punkte von den Paratyphusbakterien unterscheiden, nichts weiter sind, als durch Mäusepassagen für diese Tierart virulent gewordene Paratyphusbazillen.

Bac.
enteritidis
Gärtner.

Eine gesonderte Stellung nehmen bezüglich der Ätiologie und des klinischen Verlaufs diejenigen Fleischvergiftungen ein, als deren Erreger Bazillen gefunden wurden, die zwar kulturell sich völlig wie die Paratyphus B-Bakterien verhalten, aber vom Paratyphusserum nicht agglutiniert und im Tierversuch nicht beeinflusst werden. Diese Bakterien, die **Enteritisbazillen (Typus Gärtner)**, weisen auch durch ihre höhere toxische Wirkung und durch die Unmöglichkeit, mit ihnen ein auf Paratyphusbazillen wirksames Serum herzustellen, wichtige Unterschiede

gegenüber den echten Paratyphusbazillen auf, sodaß es nicht angängig ist, sie als eine „serumfeste“ Varietät des Paratyphusbazillus zu betrachten.

Erkrankungen des Menschen werden durch den Bac. enteritidis Gärtner (Gruppe B *van Ermengem-de Nobele*) im allgemeinen viel seltener bedingt, als durch den Paratyphusbazillus, doch scheint die Häufigkeit seines Vorkommens in verschiedenen Gegenden sehr zu schwanken. Auch hier ist es fast stets Fleisch notgeschlachteter Tiere, durch dessen Genuß die Krankheit verursacht wird. Im klinischen Bilde wiegen toxische Symptome (Erbrechen) vor, im übrigen aber gleicht der Krankheitszustand dem oben beschriebenen. In neuerer Zeit ist der *Gärtnersche* Bazillus auch mehrfach als Erreger gruppenweise aufgetretener Erkrankungen von typhusähnlichem Charakter ermittelt worden, doch liegen zuverlässige Angaben über die Infektionsquelle hier nicht vor. In der Regel scheint er jedenfalls durch infiziertes Fleisch dem Menschen zugeführt zu werden, Erkrankungen durch den Genuß von Puddings, Kartoffelsalat und Büchsend Gemüse sind nur vereinzelt beschrieben.

Ebenso wie der Paratyphus B-Bazillus wird der Bacillus enteritidis Gärtner gelegentlich auch bei Schlachttieren gefunden. Er spielt allem Anschein nach beim seuchenhaften Kälbersterben und bei der Mastitis oft eine ätiologische Rolle. Auch bei Ratten und Mäusen, seltener bei Meerschweinchen, trifft man ihn als Erreger von Epizootien nicht selten an. In der Außenwelt sind die Enteritisbakterien nach den bisherigen Feststellungen nicht in dem Maße verbreitet, wie die Paratyphusbazillen.

Die zur sog. „*Gärtner-Gruppe*“ (S. 361) gehörigen Bakterien werden nur durch Immunsera, die mit Stämmen dieser Gruppe hergestellt wurden, hinsichtlich der Agglutination, der Bakteriolyse und der Komplementbindung spezifisch beeinflusst, nicht aber durch Paratyphus-Immunsera. Ebenso zeigen *Gärtner-Immunsera* auf Bakterien der Paratyphus B-Gruppe keine spezifische Einwirkung. Auf diese Weise lassen sich also die Vertreter der beiden Gruppen sicher differenzieren.

Wo eine erheblichere Gefahr für Paratyphus B-Infektionen vorlag, wie es im Weltkriege in verschiedenen Frontabschnitten vorübergehend der Fall war, hat man — entsprechend der Typhusschutzimpfung — auch Paratyphusschutzimpfungen ausgeführt. Einwandfreie, auf einem größeren Material beruhende statistische Erfahrungen über deren Wirksamkeit sind bisher nicht mitgeteilt worden (vgl. auch S. 379).

*Schutz-
impfungen
gegen Para-
typhus B.*

Paratyphus A.

Ätiologisch scharf von dem bisher geschilderten Paratyphus B zu trennen ist der Paratyphus A. Der Erreger dieser Krankheit wurde zuerst im Jahre 1898 von *Gwyn* aus dem Blute eines unter dem Bilde des Unterleibstyphus erkrankten Mannes gezüchtet, aber in seiner Sonderstellung erst später von *Brion* und *Kayser* richtig bewertet.

Die Krankheit war vor dem Weltkriege in Europa und besonders in Deutschland sehr selten und trat meist nur in sporadischen Fällen auf. Im Kriege hat sie aber eine erhöhte Bedeutung gewonnen und auf den verschiedenen Kriegsschauplätzen zu kleineren Epidemien geführt. Sie herrschte nach den Angaben *Lehmanns* früher vorwiegend in den warmen Ländern endemisch, in Ceylon, Englisch- und Holländisch-

Indien und in Japan, aber anscheinend auch in Südrußland und auf dem Balkan. Durch die Berührung mit den fremdländischen Truppen der Feinde wurde dann der Ansteckungsstoff auch in unsere Armeen eingeschleppt.

Krankheits-
bild.

Der Paratyphus A verläuft mit seltenen Ausnahmen unter dem Bilde eines leichten oder mittelschweren Typhus. Die Inkubation pflegt 12—14 Tage zu dauern. Das Fieber hat remittierenden oder intermittierenden Charakter, fast niemals den einer Kontinua, dauert gewöhnlich bis in die 3. Krankheitswoche und fällt dann lytisch ab. Schwerere Zustände, die dem bekannten Status typhosus entsprechen, werden recht selten beobachtet. Roseolen und Milztumor sind in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar, erstere sogar oft in auffallend großer Menge und weiter Ausdehnung. Meist besteht trockene Bronchitis. Auch gastroenteritische Formen des Paratyphus A kommen vor, sie gehören aber entschieden im Vergleich zum Paratyphus B zu den Seltenheiten, ebenso Fälle, die man dem klinischen Bilde nach als dysenterisch bezeichnen muß. Rezidive treten, wie *Walterhöfer* u. a. feststellten, sehr häufig auf.

Hinsichtlich der Obduktionsbefunde, der Mischinfektionen und der mitunter vorwiegenden Beteiligung des Respirations- und Urogenitalapparates gilt das gleiche, was beim Paratyphus B gesagt wurde: es gibt hierin wohl keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen beiden Krankheiten. Die Mortalität des Paratyphus A wird im allgemeinen auf 3—4% angegeben, während sie bei der typhösen Form des Paratyphus B 1—2% beträgt. In den Übertragungswegen besteht insofern ein Unterschied, als Nahrungsmittelinfektionen, die beim Paratyphus B eine so große Rolle spielen, beim Paratyphus A kaum jemals in Betracht kommen. Die Weiterverbreitung erfolgt hier fast ausschließlich durch Kontaktinfektion von Kranken oder Bazillenträgern aus. Wiederholt ist allerdings auch verseuchtes Brunnenwasser als Infektionsquelle bei kleineren Epidemien angeschuldigt worden. Der Erreger wird schon von den ersten Krankheitstagen an am leichtesten durch die kulturelle Blutuntersuchung nachgewiesen.

Der Paratyphus A-Bazillus.

Der Paratyphusbazillus Typus A (*Brion-Kayser*) steht dem Typhusbazillus näher als dem Paratyphusbazillus B, läßt sich aber von beiden durch bestimmte kulturelle Eigenschaften und die Immunitätsreaktionen scharf differenzieren.

Er bildet in Nährböden, die Traubenzucker enthalten, Gas, aber in geringerem Maße als der Typus B. Milch läßt er unverändert. In Lackmusmolke tritt eine leichte Trübung und Säurebildung ein, die meist stärker ist, als die durch den Typhusbazillus bedingte. Ein Umschlag der Molke durch Alkalibildung wird niemals beobachtet. Von den kulturellen Methoden wird also zur Trennung vom Typhusbazillus vorwiegend die Prüfung des Verhaltens in Neutralrotagar und in *Barsiekow*-Traubenzuckerlösung, wenn man diese in Gärungskölbchen füllt, anzuwenden sein, zur Differenzierung vom Paratyphusbazillus B dagegen die Prüfung in Lackmusmolke.

In neuerer Zeit hat man auch Spezialnährböden ausgearbeitet, die dem verschiedenen kulturellen Verhalten der Paratyphus A- und B-Bakterien besondere Rechnung tragen. Nach *Bieling* wachsen auf Xylose-Endo-Agar Paratyphus A- und Ruhrbazillen blau, während Paratyphus B- und Typhusbazillen rote Kolonien

bilden. Auf Galaktose-Endo-Agar wächst nur der Paratyphus A-Bazillus blau. Galaktose-Milch gerinnt bei Beimpfung mit Paratyphus B- oder Typhus-Bazillen in 18—24 Stunden, während sie durch Paratyphus A-Bazillen nicht verändert wird.

Die Tierpathogenität des *Brion-Kayserschen* Bazillus entspricht ungefähr derjenigen des Typhusbazillus. Charakteristische Differenzierungsmerkmale lassen sich hier nicht aufstellen.

Hochwertige Tiersera, die man an Kaninchen durch Vorbehandlung mit Kulturen des Paratyphusbazillus A gewonnen hat, erweisen sich als spezifisch insofern, als sie in höheren Verdünnungen nur homologe Stämme beeinflussen, während für den Typus B und den Typhusbazillus nur Mitagglutinationen in mehr oder minder hohem Grade beobachtet werden. Von hochwertigem Typhus-, Paratyphus B- und Gärtnerserum werden die Paratyphus A-Bazillen in der Regel nur bis zu 100- oder 200facher Verdünnung mitverklebt. Die Agglutinationsprüfung des Krankenserums ermöglicht für sich allein eine sichere Diagnose der Paratyphus A-Infektion nicht, weil hier die Gruppenagglutinationen allzusehr störend wirken (*Uckermark*).

Schutzimpfungen sind auch gegen Paratyphus A in Truppen teilen, die von dieser Infektion besonders bedroht waren, verschiedentlich ausgeführt worden, anscheinend mit gutem Erfolge. Hinsichtlich der Impfstoffbereitung und der Reaktionen gilt im allgemeinen das über die Typhusimpfungen Gesagte. An mehreren Stellen sind auch Mischimpfstoffe erprobt worden, die aus Typhus-, Paratyphus A- und Paratyphus B-Bazillen hergestellt waren. Derartige Mischimpfstoffe aber allgemein im Heere einzuführen, lag kein Grund vor, weil die Paratyphus-Infektionen an sich zu wenig bedeutend und zu ungleichmäßig verteilt waren, und weil erheblichere Reaktionen zu befürchten sind, wenn man dem Impfstoff genügende Paratyphusquoten verleihen will, ohne die Typhusquote in unzulässiger Weise zu verringern.

Schutz-
impfung.

In Kleinasien und der europäischen Türkei spielen, wie wir aus den Berichten *Neukirchs* erfahren haben, noch andere den Paratyphusbazillen zuzurechnende Bakterien als weitverbreitete Krankheitserreger eine bedeutungsvolle Rolle, die durch ihre kulturellen und serologischen Eigenarten besonders charakterisiert sind, aber eine große Variabilität bei den einzelnen Stämmen erkennen lassen. Sie sind offenbar identisch mit einer als *Glässer-Voldagsen-Gruppe* bezeichneten Art paratyphus-ähnlicher Bazillen, die an verschiedenen Stellen bei schweinepestkranken Schweinen isoliert wurden. Die durch diese Bakterien hervorgerufenen Erkrankungen verliefen teils als schwere typhös-septische Allgemeininfektionen, teils unter dem Bilde der Ruhr oder einer Pyelonephritis. Die Mortalität betrug bei Europäern 49%. Die gleichen Befunde sind für Albanien und Galizien von *Weil* und *Saxl* bestätigt worden, die für diese Krankheitserreger die Bezeichnung Paratyphus β vorschlagen.

Literatur.

- Kutscher*, Paratyphus. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben von *Kolle* und *v. Wassermann*. 1. Aufl. Erg.-Bd. 1 (1907).
Uhlenhuth und *Hübener*, Infektiöse Darmbakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe einschließlich Immunität. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 3 (1913).
Schottmüller, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 36, 1901; Deutsche med. Wochenschr., 1900.
Achard und *Bensaude*, Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1906; Compt. rend. soc. biol., 1896.

- Kayser*, Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 40 und 41.
- Hübener*, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, ihre Entstehung und Verhütung. Jena, G. Fischer, 1910.
- Uhlenhuth* und *Hübener*, Über die Verbreitung der Bakterien der Paratyphus B- und Gärtnergruppe und ihre Beziehungen zur gastrointestinalen Form der Fleischvergiftungen. Med. Klinik, 1908, Nr. 48.
- Conradi*, v. *Drigalski* und *Jürgens*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 42, 1902.
- Kurth*, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 30—31.
- Brion* und *Kayser*, Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 15 und 1906, Nr. 17.
- Kolle*, Über Paratyphus und den Wert der Immunitätsreaktionen für die Erkennung des Paratyphusbazillus. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 52, 1906.
- Kutscher* und *Meinicke*, Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritis- und Mäuse typhusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 52, 1906.
- Fischer*, Zur Epidemiologie des Paratyphus. Festschr. f. *R. Koch*. Jena, G. Fischer, 1903.
- Lentz*, Beiträge zur Differentialdiagnose des Paratyphus. Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 36, Beiheft.
- Uhlenhuth*, Zur Kenntnis der gastrointestinalen Fleischvergiftungen und der biologischen Eigenschaften ihrer Erreger. v. *Leuthold*-Gedenkschr., Bd. 1, Berlin, Hirschwald, 1906.
- Löffler*, Zentralbl. f. Bakt., 1892 und 1893.
- Hetsch*, Choleraverdächtige Brechdurchfallerkrankungen. Klin. Jahrb., Bd. 16, 1906.
- Kutscher*, Fleischvergiftungsepidemie durch Paratyphusbazillen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 55, 1906.
- Fromme*, Ätiologie des Typhus und Paratyphus. Ergebnisse der allgem. Pathologie etc. von *Lubarsch* und *Ostertag*, 1909.
- Weber* und *Händel*, Paratyphus und paratyphusähnliche Bakterien mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verbreitung in der Außenwelt und ihrer Beziehungen zu Mensch und Tier. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 47.
- M. Müller*, Über den Zusammenhang des Paratyphus der Tiere mit dem Paratyphus des Menschen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 80, 1918.
- Bachem*, *Selter* und *Finkler*, Heutiger Stand der Psittacosisfrage. Klin. Jahrb., Bd. 23, 1910.
- Neukirch*, Über menschl. Erkrankungen durch Bazillen der Glässer-Voldagsengruppe in der Türkei. Zeitschr. f. Hyg. und Infekt.-Krk., Bd. 85, 1918.
- Stintzing*, Paratyphus. Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. zu Warschau 1916. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1916.
- Loële*, Pathologie des Paratyphus. *Lubarsch-Ostertags* Ergebn. d. allgem. Pathologie, Jg. 18, I. Abt., 1918.
- Hennis*, Über den Paratyphus A. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Krk., Bd. 84, 1917.
- Erdheim* und *Schopper*, Paratyphus A. Virchows Archiv, Bd. 222, 1916.
- Walterhöfer*, Beiträge zur Klinik des Paratyphus A. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 85.
- Uckermark*, Über Agglutination bei Paratyphus A. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 27, 1918.
-

19. VORLESUNG.

Die bazilläre Ruhr.

(Epidemische Dysenterie.)

Die Ruhr ist, wie die meisten Infektionskrankheiten, zweifellos eine sehr alte Krankheit. *Hippokrates* trennte die Darmkrankheiten wesentlich in zwei Gruppen und bezeichnete die eine mit „*διάρροια*“, die andere mit „*δυσεντερία*“. Augenscheinlich umfaßte der erste Krankheitsname die mehr mit Durchfall, der zweite die mehr mit Schmerzen einhergehenden Darmerkrankungen. Die Bezeichnung „Dysenteria“ ist lange Zeit, bis in das 19. Jahrhundert hinein, nur ein Sammelbegriff gewesen für die verschiedenartigsten Darmerkrankungen, unter dem auch Cholera nostras, Fleischvergiftungen u. a. von den Ärzten zusammengefaßt wurden. Erst die pathologisch-anatomische Forschung des 19. Jahrhunderts führte zu einer Abgrenzung des Krankheitsbildes der Dysenterie und definierte die letztere als eine mit Geschwürsbildung einhergehende Erkrankung des Dickdarms. Die epidemiologische und ätiologische Forschung bestätigte und erweiterte diese Trennung und führte zur Aufstellung der Begriffe der epidemischen und endemischen Ruhr, wobei erstere, wie wir sehen werden, der durch Bazillen hervorgerufenen, die letztere aber der durch Amöben bedingten Dysenterie entspricht.

Geschichtliches.

Die bakteriologische Forschung, die mit Erfolg die Ätiologie der Cholera, des Typhus und anderer infektiöser Darmerkrankungen aufgeklärt hatte, führte anfangs nicht zu befriedigenden Resultaten. Dagegen gelang es *Loesch* im Jahre 1873, in Ruhrgeschwüren Protozoen, und zwar Amöben nachzuweisen. *Koch* und *Kartulis* bestätigten diese Befunde und begründeten in Ägypten die ätiologische Bedeutung dieser Protozoen für die dort herrschende Ruhr.

Aber bei zahlreichen Ruhrepidemien, die namentlich in Ländern der gemäßigten Zone auftraten, konnten Amöben trotz eifrigster Forschung nicht gefunden werden. Es wurde deshalb sehr bald angenommen, daß die Ruhrerkrankungen möglicherweise auch durch andersartige Erreger hervorgerufen werden könnten.

Shiga gelang es im Jahre 1898, bei einer in Japan herrschenden Epidemie aus den Darmentleerungen zahlreicher Ruhrkranker einen bis dahin unbekannten Bazillus zu züchten, den er als Erreger der Epidemie ansah. Die Beschreibung, die er von diesem *Bacillus dysenteriae* gab, war allerdings mangelhaft — er bezeichnete ihn beispielsweise als beweglich —, sodaß später, als sich die Befunde von spezifischen Bazillen bei Dysenterie mehrten, arge Meinungsverschiedenheiten über die Artgleichheit dieser Bakterien auftraten. *Kruse* gebührt das Verdienst, in Deutschland zuerst bakterielle Erreger der Ruhr nachgewiesen und richtig beschrieben zu haben, sodaß nunmehr der Ruhrbazillus, der als *Shiga*-Bazillus oder auch als *Shiga-Krusescher* Bazillus bezeichnet wird, von jedem geübten Bakteriologen identifiziert werden konnte. Als nach diesen Befunden bei allen Ruhrepidemien sorgfältige ätiologische Untersuchungen vorgenommen wurden, zeigte es sich nun, daß mehrfach auch Mikroorganismen als Ruhrerreger angesprochen werden mußten, die mit dem *Shiga-Kruseschen* Bazillus zwar nahe verwandt, aber nicht identisch sind. Wir werden auch auf diese, von manchen Autoren als „Pseudodysenteriebazillen“ oder analog den beim Typhus vorliegenden Verhältnissen auch als „Paradysenteriebazillen“ zusammengefaßten Bakterien näher eingehen müssen.

Aus dem geschichtlichen Überblick ergibt sich bereits, daß wir zunächst zwei Arten von Ruhr streng unterscheiden müssen: die Amöbenruhr und die Bazillenruhr. Die Amöbenruhr, die später in einem besonderen Kapitel behandelt werden soll, ist hauptsächlich eine Krankheit tropischer Länder und wird in den Ländern der gemäßigten Zone nur selten angetroffen. Sie wird auch als endemische Ruhr bezeichnet, weil sie weniger Tendenz zu epidemischer Ausbreitung zeigt, als die Ruhr bazillären Ursprungs. Letztere, vielfach auch epidemische Ruhr genannt, kommt in allen Klimaten vor und ist namentlich als Kriegsepidemie und als Volksseuche gefürchtet.

Ätiologie.

Wenn im folgenden die „Schullehre“ der bazillären Ruhr wiedergegeben ist, so muß doch vorausgeschickt werden, daß trotz der Ergebnisse der bakteriologischen Forschungen, trotz der Auffindung einer großen Zahl von Bakterien, die als Erreger der Ruhr bezeichnet und beschrieben sind, von einer eindeutigen Lösung des Problems der Ruhrätiologie noch nicht gesprochen werden kann. Wir haben eine solche Vielheit biologisch, namentlich in ihren pathogenen Wirkungen und in der Fähigkeit, Gifte zu erzeugen, so sehr differenter Bakterien vor uns, daß damit weder die klinische Einheit, noch die Unterschiede in dem klinischen Verhalten der Ruhr erklärt werden können. Bei schweren Ruhrerkrankungen oder schwer verlaufenden Ruhrepidemien wurden nicht selten die giftarmen, völlig tierapathogenen Typen gefunden, und umgekehrt kommen bei ganz leichten Epidemien als Erreger die giftbildenden tierpathogenen Typen der Ruhrbazillen vor. Bemerkenswert ist, daß bei einem sehr großen Prozentsatz der Ruhrfälle überhaupt keine Bazillen gefunden wurden, die einem der bekannten Typen näherstünden oder einzureihen wären, selbst wenn Schleimflocken mit Blut unmittelbar am Krankenbett entnommen wurden (*Dorendorf* und *Kolle*). Das Versagen der Serumtherapie bei manchen Ruhrepidemien ist ein weiterer Hinweis, daß die Ätiologie der Ruhr noch nicht restlos geklärt ist. Die Agglutinationswirkungen des Serums von Ruhrkranken und Rekonvaleszenten sind für die ätiologische Bedeutung von Bakterien, die aus den Dejekten Ruhrkranker gezüchtet sind, auch nicht mit einer derartigen Sicherheit zu verwerten, wie dies z. B. bei Cholera und Typhus möglich ist. Es ist sehr wohl möglich, daß neben den Ruhrbazillen noch unbekannte Erreger eine Rolle spielen (*Dorendorf* und *Kolle*) und daß eine derartige, durch die Untersuchungsbefunde gerechtfertigte Hypothese für die weitere Erforschung des Ruhrproblems von heuristischem Wert ist.

Die Ätiologie der Bazillenruhr ist, wie schon in der Einleitung ausgeführt wurde, keine einheitliche. Dysenterie kann nach unseren heutigen Kenntnissen durch verschiedene Bakterien hervorgerufen werden, die allerdings im System einander sehr nahe stehen, sich aber durch biologische Eigenschaften differenzieren lassen. Neben dem schon erwähnten *Bacillus dysenteriae* Shiga-Kruse wird ein zuerst von *Flexner* bei einer Ruhrepidemie auf den Philippinen entdecktes Stäbchen als weitverbreiteter Ruhrerreger angesehen, der auch in Deutschland vielfach bei sporadischen und epidemiologisch zusammengehörigen Ruhrerkrankungen gefunden worden ist. Weiterhin haben *Vedder* und *Duval* sowie kurz darauf *Hiss* und *Russel* einen Bazillus als Ruhrerreger festgestellt, der von den beiden erstgenannten Arten

verschieden ist, aber dem *Flexnerschen* Ruhrbazillus sehr viel näher steht als dem *Shiga-Kruseschen*. Auch dieser, meist als „Bazillus Y“ bezeichnete Mikroorganismus ist, wie wir aus den Untersuchungen von *Kruse*, *Lentz*, *Liefmann* und *Nieter*, *Lucksch* u. a. wissen, in Deutschland und anderen europäischen Ländern nicht selten. Er scheint eine besondere Form der Ruhr hervorzurufen und ist im besonderen der häufigste Erreger der Ruhr der Irren.

Strong fand schließlich auf den Philippinen eine vierte Art von Ruhrbazillen, die aber seltener zu sein scheint und bisher weiter nur noch in Japan und China, Rußland und Nordamerika festgestellt wurde.

Es ist zweckmäßig, wenn man nach dem Vorschlage von *Lentz* dem durch besondere Toxinwirkungen ausgezeichneten *Bacillus Shiga-Kruse* die übrigen Ruhrbazillen als „giftarme Typen“ gegenüberstellt. Letztere bilden allem Anschein nach eine große Gruppe — ähnlich der *Paratyphusgruppe* —, deren einzelne Vertreter sehr viele gemeinsame Eigenschaften besitzen und vielleicht nicht immer scharf zu trennen sind.

Wenn man frisch aus dem Körper gewonnene Stämme untersucht, wird man sie nach ihren kulturellen Eigenschaften (s. S. 386) und nach dem Ausfall der Agglutinationsversuche (s. S. 388) in der Regel ohne besondere Schwierigkeiten in die Gruppe des *Flexner*-, *Y*- oder *Strong*-Typus einreihen können. *Kruse* und verschiedene andere Autoren vertreten den Standpunkt, daß diese Einteilung auf Grund der Kulturmerkmale falsch sei, weil das Verhalten gegenüber Malz- und Rohrzucker auch bei einem und demselben Stamm oft veränderlich sei. In der *Y*- und *Flexner*-Gruppe würden zahlreiche Stämme zusammengeworfen, die agglutinatorisch völlig verschieden seien. *Kruse* teilt die Pseudodysenteriebazillen in eine größere Anzahl (z. Zt. 8) Unterarten ein lediglich nach dem Ausfall der vergleichenden Agglutinationsversuche mit Seren, die mit den Vertretern dieser einzelnen Unterarten hergestellt sind. Die Agglutinationsverhältnisse dieser Unterarten untereinander sollen konstant sein und beim Auftreten von Mitagglutinationen sich durch Absättigungsversuche leicht klären lassen. *Kruse* gibt selbst zu, daß die richtige Unterbringung in diese Unterarten bei manchen Stämmen die Arbeit vieler Tage erfordere und daß bei etwa 10% der Kulturen das Ergebnis zweifelhaft bleibe. Schon daraus geht hervor, daß eine solche Einteilung keinen praktischen Wert hat und wissenschaftlich anfechtbar ist. Für die Praxis genügt es — was übrigens auch *Kruse* zugibt —, wenn durch die kulturelle und serologische Prüfung einwandfrei festgestellt wird, ob ein Ruhrerreger dem *Shiga-Kruse*-Typus angehört oder den giftarmen Arten. Von letzteren wissen wir, daß unter ihnen nicht gar so selten Stämme vorkommen, die in ihrem kulturellen Verhalten sowohl wie hinsichtlich der Agglutinabilität von den Normaltypen abweichen, die als *Flexner*-, *Y*- und *Strong*-Typus hingestellt sind. Daß man Traubenzucker unter Gasbildung vergärende Bakterien der Coligruppe, die bei ruhrartigen Darmkatarrhen öfters gefunden werden, zu den Dysenteriebazillen nicht in nähere verwandtschaftliche Beziehung bringen darf, wie dies von einigen Autoren geschehen ist, bedarf kaum der Erwähnung.

Was die **klinischen Erscheinungen**, die pathologisch-anatomischen Veränderungen und auch die epidemiologischen Verhältnisse anbelangt, so existieren zwischen den hier in Rede stehenden Arten der Bazillenruhr keine so wesentlichen Unterschiede, daß eine getrennte Besprechung erforderlich wäre. Es wird demnach im folgenden nur dort auf etwaige Besonderheiten eingegangen werden, wo differente Verhältnisse vorliegen.

Während die Amöbenruhr nur selten stürmische, akute Erscheinungen hervorruft, verläuft die Bazillenruhr in der Mehrzahl der Fälle als akute Infektionskrankheit. Ihre Inkubationszeit dauert 2 bis 7 Tage. Meist gehen dem Ausbruch der Krankheit Abgeschlagenheit und allgemeines Übelbefinden voraus. Symptome von seiten des Magen-darmkanals sind um diese Zeit keineswegs immer vorhanden, äußern

Krankheits-
bild.

sich aber häufig schon in leichter Diarrhöe oder auch in Verstopfung. Allmählich steigern sich die Leibschmerzen, oder aber es kommt ganz plötzlich zu den heftigsten Koliken. Es besteht dann ein ausgesprochener Tenesmus, der die Kranken besonders quält und in immer kürzeren Zwischenräumen zur Defäkation veranlaßt. Dazu gesellt sich vielfach Erbrechen. Die Stuhlentleerungen, die anfangs noch dünnbreiig und von fäkulentem Geruch waren, verlieren diese Eigenschaft immer mehr und mehr und bestehen schließlich aus fade, oft faulig, oft spermaartig riechendem Schleim. Sie werden jedesmal nur in sehr geringen Mengen entleert, dafür aber um so häufiger. Wenn es erst zu Nekrose des Epithels und Geschwürsbildung im Darm gekommen ist, enthält dieser Schleim auch Beimengungen von Blut, Eiter und Epithelfetzen. Der Leib ist anfangs meist aufgetrieben, später eingesunken; über den Umbiegungsstellen des Dickdarms besteht in den späteren Stadien der Krankheit deutliche Druckempfindlichkeit. Infolge des überaus heftigen Stuhldranges tritt nicht selten Prolapsus ani auf. Weil der Appetit völlig darniederliegt und jede Nahrungsaufnahme von erneutem Stuhlrange gefolgt wird, verweigern die Kranken meist die dargebotenen Speisen und verfallen rapide. In den schwer verlaufenden Fällen erfolgt daher der Tod meist auch infolge Inanition. Die Körperwärme ist gewöhnlich leicht gesteigert, doch kommen vielfach auch von Beginn der Krankheit an subnormale Temperaturen zur Beobachtung. Länger dauerndes hohes Fieber spricht für Komplikationen.

Im Verlaufe der Ruhr treten häufig Störungen im Gebiete des Zirkulationsapparates und des Nervensystems auf. Da gröbere anatomische Veränderungen, welche diese Krankheitserscheinungen erklären könnten, bei den Leichen Ruhrkranker nicht gefunden werden, muß man annehmen, daß sie durch Giftwirkungen bedingt sind, die von den in der Dickdarmschleimhaut wuchernden Ruhrbazillen ausgehen. Die Störungen im Gebiete des Nervensystems bestehen meist in Para- oder Hemiplegien; auch Lähmungen einzelner Muskelgruppen sind nicht selten. In einzelnen Epidemien werden bei vielen Fällen nervöse Herzerkrankungen beobachtet. Ebenfalls als Ausdruck der Toxinwirkung dürften wohl die Gelenk- und Sehnscheidenentzündungen aufzufassen sein, die oft sehr unangenehme Komplikationen der bazillären Dysenterie bilden. Stärkere Darmblutungen, Perforationsperitonitis und Leberabszesse werden bei der Bazillenruhr viel seltener beobachtet als bei Amöbenruhr. Treten Leberabszesse auf, so handelt es sich um multiple kleine Eiterherde, im Gegensatz zu den bei Amöbenenteritis so häufigen einfachen Abszessen. Ob die Ruhrbazillen unmittelbar an der Bildung jener kleinen Eiterherde beteiligt sind, erscheint fraglich, da sie in der Abszeßwand und im Eiter bisher niemals gefunden wurden. Wahrscheinlich liegen hier metastatische Wirkungen gewöhnlicher Eitererreger vor, die als sekundär infizierende Mikroben vom Darm aus in den in seiner Widerstandskraft geschwächten Organismus einge-
drungen sind.

Wenn die akuten Krankheitsformen nicht tödlich enden oder unter geeigneter Behandlung in völlige Genesung übergehen, entwickelt sich die **chronische Ruhr**. Die meist blutarm und kachektisch aussehenden Kranken fühlen sich subjektiv vielfach ganz wohl und klagen nur über zeitweise auftretende Leibschmerzen. In manchen Fällen be-

stehen ständig leichte Diarrhöen, mitunter jedoch wechseln Obstipation und Durchfälle ab. Wenn geformte Stühle ausgeschieden werden, lassen sich in ihnen häufig kleine Blut- und Eiterbeimengungen finden, die große Mengen von Dysenteriebazillen enthalten. Die chronische Ruhr kann sich über viele Jahre hinziehen und jederzeit durch ein Neuaufflackern des Prozesses (Rezidiv) unterbrochen werden. Wie wir später sehen werden, sind die Fälle chronischer Bazillenruhr epidemiologisch von besonderer Wichtigkeit.

Im allgemeinen bieten die durch den *Shigaschen* Bazillus verursachten Infektionen erheblich schwerere Symptome, als die durch den *Flexner*- und *Y*-Typus bedingten Ruhrerkrankungen. Die Zahl und Hartnäckigkeit der Durchfälle und der durch die enormen Flüssigkeitsverluste bedingte Kräfteverfall ist bei ersteren in der Regel viel bedeutender. Ferner sind die schweren nervösen Erscheinungen, die als Giftwirkungen des *Shiga*-Bazillus meist das Krankheitsbild beherrschen, bei den anderen Formen selten. Die Mortalität beträgt nach *Lentz* demgemäß auch bei der durch den *Flexner*- und *Y*-Bazillus verursachten Ruhr 0—5%, in seltenen Fällen 8—13%, während bei der durch den *Shiga*-Bazillus hervorgerufenen Dysenterie 10—20%, in schweren Epidemien sogar 35—50% der Krankheitsfälle tödlich enden.

Von dieser Regel gibt es aber, wie namentlich die Kriegserfahrungen gezeigt haben, auch Ausnahmen, die nicht einmal ganz selten zu sein scheinen und nicht allein durch den Grad der Widerstandsfähigkeit der Erkrankten gegen die Infektion (allgemeiner Erschöpfungszustand, Strapazen, schlechte Ernährung usw.) zu erklären sind. Es kommen nicht nur Einzelfälle, sondern auch Epidemien von *Shiga*-Kruse-Ruhr zur Beobachtung, die regelwidrig leicht verlaufen, und andererseits schwere und bei einem erheblichen Prozentsatz der Kranken tödlich endende *Flexner*- und *Y*-Infektionen.

Es gibt auch Mischinfektionen von Ruhrbazillen mit Ruhramöben, bei denen sich naturgemäß die Charakteristika beider Erkrankungen in sehr verschiedener Weise mit einander verbinden. Wenn zunächst eine Bazillenruhr diagnostiziert wurde, muß in Gegenden, in denen Amöbenenteritis endemisch herrscht, ein auffallend schleichender und zu wiederholten Rezidiven führender Verlauf der Infektion Veranlassung geben, die Stühle auch sorgfältig auf Amöben zu untersuchen. Wir werden bei der Besprechung der Amöbenruhr darauf zurückkommen.

Die bazilläre Ruhr ist wie die Amöbenruhr in erster Linie eine lokale Dickdarmerkrankung, und zwar eine Erkrankung der Schleimhaut, speziell des Epithels des Dickdarms. Sie ist diejenige Krankheit des Dickdarms, die der Cholera, der Epithelinfection des Dünndarms, entspricht. Pathologisch-anatomisch unterscheidet man 3 Stadien des Krankheitsprozesses. Das erste ist das der katarrhalischen Entzündung, in dem sich Hyperämie und beginnende Infiltration der Schleimhaut findet, im zweiten Stadium tritt eine Schwellung der Lymphfollikel und Epithelnekrose ein, im dritten Stadium folgt dann Bildung von Geschwüren und diphtherischen Auflagerungen. In schweren Fällen kann das ganze Darmlumen mit fibrinösen Belägen ausgefüllt sein. Sobald die Geschwürsbildung begonnen hat, ist den gewöhnlichen Darmbakterien Tür und Tor geöffnet. Sie dringen in die Körpergewebe ein und bedingen Mischinfektionen.

Obduktions-
befunde.

Am intensivsten sind die pathologischen Veränderungen in allen Stadien auf der Höhe der Schleimhautfalten ausgesprochen; von hier aus schreitet der Prozeß in die Tiefe fort. Am stärksten sind weiterhin diejenigen Stellen des Darmes betroffen, die in erster Linie den mechanischen Insulten der Fäzes ausgesetzt sind, also die Ampulla rectalis und die Umbiegungsstellen des Dickdarms und eventuell des Blinddarms. Selten greift der dysenterische Prozeß auch auf die unteren Teile des Dünndarms oder gar auf den ganzen Dünndarm über. Die Geschwüre sind, wenn sie noch nicht konfluieren, unregelmäßig gezackt und seicht. Ihr Rand ist, im Gegensatz zu den durch Amöben erzeugten Geschwüren, nicht unterminiert. Sie sind, ehe es zu einer größeren Flächenausdehnung kommt, quer gestellt. Wenn die Geschwüre weiter in die Tiefe dringen, können sie schon von der Außenfläche des Darmes durch die starke Vaskularisation und die schwarzbläuliche Verfärbung der Serosa erkannt werden; doch kommen tiefe Geschwüre bei der Bazillenruhr seltener zur Beobachtung, als bei der Amöbendysenterie.

Bei der chronischen Form zeigt sich in älteren Fällen eine Verdickung des ganzen Dickdarms. Sein Lumen ist stellenweise verengert, an anderen Stellen erweitert, die Schleimhaut glanzlos und schiefrig verfärbt, vielfach mit kleinen Blutaustritten durchsetzt, hier und dort mit Pseudomembranen belegt. Mikroskopisch fällt das Fehlen von Epithel und Drüsen auf und eine starke Bindegewebswucherung in der Muskularis und Submukosa. *Küster*, *Lentz* und *Kantorowicz* konnten bei Kranken mit chronischer Ruhr mehrfach durch Untersuchung mit dem Rektoskop atonische Geschwüre der Mastdarmschleimhaut feststellen.

Die Ruhr-
bazillen.

Morphologie
und
Biologie.

Die **Ruhrbazillen** sind kleine, an den Enden leicht zugespitzte Stäbchen, ungefähr von der Größe des Typhusbazillus, aber plumper als dieser. In Ausstrichpräparaten aus Kulturen fällt mitunter eine ausgesprochene Variabilität der Formen auf. Die Bazillen färben sich gut, wenn auch nicht in allen Exemplaren gleichmäßig, mit den gewöhnlichen Anilinfarben, namentlich Fuchsin und Methylenblau, und entfärben sich bei Anwendung der *Gramschen* Färbemethode. Sporen werden nicht gebildet. Die Ruhrbazillen besitzen keine Geißeln und sind daher ohne Eigenbewegung; sie zeigen aber eine lebhafte Molekularbewegung, die von Ungeübten leicht mit echter Beweglichkeit verwechselt werden kann.

Sie wachsen gut auf den gebräuchlichen Nährböden bei leicht alkalischer Reaktion, am besten bei einer Temperatur von 36—37°C; auch bei niedrigeren Temperaturen, sobald sie nur über 6°C liegen, findet eine gewisse Vermehrung statt, und zwar nicht nur bei Luftzutritt, sondern auch unter anaëroben Verhältnissen. In Gelatine tritt keine Verflüssigung ein. Die Oberflächenkolonien des *Shiga-Kruseschen* Bazillus haben eine große Ähnlichkeit mit Typhuskolonien und zeigen wie diese häufig gezackte Ränder und weinblattartige Struktur; bei den *Flexner*- und *Y*-Bazillen dagegen erscheinen sie in der Regel als knopfartig erhabene, runde Auflagerungen. Auch die Kultur auf Kartoffeln ist der des Typhusbazillus sehr ähnlich. Auf der Oberfläche der Agarplatten ist das Wachstum sehr zart, sodaß die Kolonien meist leichter als die des Typhusbazillus von den Kolonien des *Bacterium coli* unterschieden

werden können. Kulturen auf Agar sind leicht fadenziehend. Außerordentlich charakteristisch für die Dysenteriebazillen ist ein intensiver Spermageruch, den namentlich die Agarkulturen zeigen. In Bouillon tritt eine gleichmäßige Trübung ein, in älteren Kulturen bildet sich häufig ein geringer Bodensatz. Indol wird in Bouillon und Peptonwasser vom *Shiga*-Bazillus niemals, vom *Flexnerschen* Bazillus regelmäßig, wenn auch bei verschiedenen Kulturen nicht gleich schnell (oft erst nach 3—5 Tagen) und nicht in gleichem Grade, vom *Strongschen* Bazillus und vom Bazillus Y sehr unregelmäßig gebildet. Milch wird nicht zum Gerinnen gebracht. Lackmusmolke wird durch die Dysenteriebazillen etwa in demselben Grade gerötet, wie durch den Typhusbazillus. In traubenzuckerhaltigen Nährböden bilden die Dysenteriebazillen kein Gas, Neutralrotagar wird nicht verändert. Auf Lackmusmilchzuckeragar wachsen die Ruhrbakterien nach 24stündigem Aufenthalt bei 37° C in tautropfenähnlichen Kolonien von etwa 1 mm Durchmesser, welche die Farbe des Agars in ihrer Umgebung nicht verändern und eine leicht milchige Trübung zeigen. Der Bazillus Y weicht allerdings von diesem Verhalten oft — deutlicher bei Ausstrichen aus Fäzes, als bei solchen aus Reinkulturen — insofern ab, als seine Kolonien größer (2—3 mm Durchmesser), unregelmäßiger geformt und mit gezacktem Rande versehen sind und einen leicht rotvioletten Farbenton zeigen (*Lentz*).

Differenzierung.

Während die bisher genannten Kulturverfahren eine **Differenzierung** des *Shiga*-*Kruseschen* Bazillus von den giftarmen Typen (*Bacillus dysenteriae Flexner*, *Strong* und Y) mit Sicherheit nicht gestatten, gelingt eine solche meist durch Anwendung von Lackmus-Agar, dem verschiedene Zuckerarten zugesetzt sind (s. Anhang). Die Unterschiede, welche die einzelnen Bakterien beim Wachstum auf diesen Nährböden zeigen, sind dadurch bedingt, daß sie die eine der Zuckerarten zu vergären vermögen, die andere dagegen nicht. Man prüft diese Eigenschaft am besten durch Oberflächenaussaat auf fertig gegossenen Platten. Schon nach 24stündigem Wachstum lassen sich die etwaigen Farbveränderungen erkennen, wenn sie auch erst im Laufe des zweiten Tages voll in Erscheinung treten.

Es wächst auf		Lackmus-Mannit-Agar	Lackmus-Maltose-Agar	Lackmus-Saccharose-Agar
der Bac. dysenteriae	<i>Shiga</i> - <i>Kruse</i>	blau	blau	blau
" "	<i>Flexner</i>	rot	rot	blau
" "	Y	rot	blau	blau
" "	<i>Strong</i>	rot	blau	rot

Durch den *Shiga*-*Kruseschen* Bazillus wird das Aussehen dieser Nährböden nicht verändert, durch den *Flexnerschen* Bazillus wird die blau-violette Farbe des Lackmus-Mannit- und -Maltose-Agars nach 24 Stunden in Rotviolett verwandelt und im Verlaufe weiterer 24 Stunden in ein deutliches Rot übergeführt. Der *Strongsche* Bazillus verändert den Mannit- und Saccharose-Lackmusagar, der Bazillus Y nur den Mannit-Nährboden.

In Stiehkulturen werden die Zuckernährböden durch den Bazillus Shiga-Kruse nur insofern verändert, als in den tiefen Schichten der Lackmusfarbstoff reduziert und somit der Nährboden aufgehellt wird.

Ebenso können die Typen des Dysenteriebazillus kulturell durch Einsaat in Lackmus-Mannit- und Maltose-Nutroselösung (s. Anhang) differenziert werden; hier sind die gleichen Farbenunterschiede schon nach 24 Stunden sehr auffallend. Zu betonen ist, daß das geschilderte Verhalten den Kohlehydraten gegenüber nur für frisch aus dem Körper gezüchtete Kulturen gilt. Alte, längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Stämme geben diese Reaktionen häufig nicht mehr in der typischen Weise.

Was für die kulturelle Differenzierung des Typhusbazillus gesagt wurde, gilt auch hier: wir haben kein Kulturverfahren, das für sich allein maßgebend wäre, sondern sind auf die Prüfung mehrerer Nährböden angewiesen und können aus dem Ausfall der einzelnen Reaktionen nur bedingte Schlüsse ziehen. Denn auch hier gibt es eine große Anzahl Bakterien, die den Ruhrbazillen sehr nahe stehen und sich kulturell ihnen in manchen Nährmedien gleich verhalten (Pseudodysenteriestämme usw.). Es muß in erster Linie die Frage der Beweglichkeit geprüft und sodann das Verhalten der verdächtigen Kultur in Bouillon (Fehlen der Indolbildung), Lackmusmolke, Neutralrotagar und vor allem auf den erwähnten Zuckernährböden untersucht werden. Auf diese Weise wird sich der bei weitem größte Teil der ruhrähnlichen Bakterien von den echten Dysenteriebazillen ohne weiteres trennen lassen.

Besonders wertvolle Unterscheidungsmerkmale besitzen wir auch hier wieder in der Agglutinationsreaktion, die als Schlußstein der Diagnose nicht fehlen darf. Man muß mindestens zwei verschiedene hochwertige Sera zur Verfügung haben: 1. ein Serum, das durch Immunisierung mit einem *Shiga*-Stamm, und 2. ein solches, das durch Immunisierung mit einem *Flexner*-Stamm gewonnen wurde. Wenn möglich, ist auch noch ein spezifisches Y-Serum vergleichsweise heranzuziehen.

Diese Sera werden am zweckmäßigsten an Kaninchen durch intravenöse Vorbehandlung mit steigenden Dosen lebender Bakterienkultur hergestellt. Bei der Immunisierung mit *Shiga*-Bazillen muß man äußerst vorsichtig verfahren, denn die Tiere sind gegen deren Giftstoffe sehr empfindlich und gehen häufig ein, bevor ihr Serum höhere Agglutinationswerte erreicht hat. Man beginnt am besten mit der Injektion von $\frac{1}{200}$ Öse der lebenden Kultur und steigt allmählich auf $\frac{1}{20}$ Öse. Bei der Immunisierung mit *Flexner*- oder Y-Bazillen, die, wie wir sahen, giftarm sind, kann man gleich mit der Injektion von 1 Öse lebender Kultur beginnen. Größere Tiere, namentlich Pferde und Esel, eignen sich zur Herstellung diagnostischer Ruhrsera weniger, weil ihr Normalserum *Flexner*-Bazillen gegenüber unter Umständen recht hohe Agglutinationskraft zeigt, was beim normalen Kaninchenserum nicht der Fall ist.

Über die Wirkungsweise der zu benutzenden Sera muß man genau orientiert sein, denn es kommen infolge Steigerung der Nebenagglutinine häufig nicht unerhebliche Gruppenwirkungen gegenüber den nicht homologen Ruhrbazillen vor. Ein *Shiga*-Serum vom Titer 1 : 1000 beeinflusst meist *Flexner*-Stämme bis 1 : 100, ein *Flexner*-Serum von gleichem Titer agglutiniert *Shiga*-identische Kulturen oft sogar bis 1 : 200. Die orientierende Agglutination direkt von den auf den Ausgangsplatten erzielten isolierten Kolonien gibt bei der Ruhr nicht so zuverlässige Ergebnisse wie z. B. bei Cholera und Typhus, weil die Ruhrbazillen in

den ersten Generationen auf künstlichen Nährböden sehr oft inagglutinabel oder wenigstens sehr schlecht agglutinabel sind, und weil andererseits Paragglutinationen (s. S. 189) von Coliarten, Kokken und anderen Bakterien gerade durch Ruhrsera sehr häufig beobachtet werden. Es kommt also hier besonders auf die Austitrierung der abgeimpften Reinkulturen bis zu den Grenzwerten der verschiedenen Serumpräparate an. Der *Strongse* Bazillus und der Bazillus Y stehen bezüglich ihres Rezeptorenapparates dem *Flexner*sehen Bazillus so nahe, daß hier die Agglutinationsreaktion strenge Unterschiede meist nicht erkennen läßt. *Flexner*-Immunsera agglutinieren häufig Y-Stämme in gleicher Weise wie die homologen Bazillen. Hochwertige Y-Sera beeinflussen zwar normal agglutinable Y-Stämme meist wesentlich höher als *Flexner*-Stämme, es kommen aber nach *Lentz* gerade beim Y-Typus vielfach schwer agglutinable Kulturen vor, die erst nach vielen Übertragungen auf künstlichen Nährböden eine bessere Agglutinabilität erreichen.

Der *Castellanische* Absorptionsversuch ist zur Trennung der einzelnen Ruhrbazillentypen nicht in zuverlässiger Weise geeignet. Ebenso gibt nach den Untersuchungen von *M. Wassermann* und *Ritter* die Prüfung mittelst der komplementbindenden und bakteriotropen Stoffe der Immunsera keine sicheren, differentialdiagnostisch verwertbaren Resultate.

Die **Resistenz** der *Shiga-Kruseschen* Dysenteriebazillen gegen äußere Einflüsse ist nicht sehr bedeutend. Im angetrockneten Zustande gehen sie nach 8—10 Tagen zugrunde, in feuchtem Zustande dagegen können sie sich bis zu mehreren Monaten lebensfähig erhalten. In Substraten mit saurer Reaktion sterben sie ziemlich bald ab. 1prom. Sublimatlösung vernichtet sie in kürzester Zeit, 0.5proz. Phenollösung in 6 Stunden, 1proz. in 30 Minuten, 3proz. in 1—2 Minuten. Direktes Sonnenlicht zerstört sie in 30 Minuten. Bei Erwärmung auf 58° C werden die *Shiga-Kruse*-Bazillen in 1 Stunde abgetötet. Gegen Kälte sind sie ziemlich widerstandsfähig; sie können sich in eingefrorenem Zustande bis zu mehreren Monaten lebensfähig erhalten.

Resistenz.

Weit resistenter sind die giftarmen Arten der Ruhrbazillen. Diese lassen sich in Kulturen 2—3 Monate lebensfähig erhalten und erliegen auch in den Fäzes nicht so schnell der Überwucherung durch die Coli- und sonstigen Darmbakterien. *Winter* fand Y-Bazillen, die er an Kleiderstoffe angetrocknet und so bei Lichtabschluß und Zimmertemperatur aufbewahrt hatte, noch nach 150 Tagen entwicklungsfähig. In der Konkurrenz mit dem *Shiga-Kruseschen* Bazillus gewinnen die giftarmen Typen überall schnell die Oberhand (*Lentz*).

Toxinwirkungen kommen der Leibessubstanz sämtlicher Ruhrbazillen zu, und zwar bei den *Shiga-Kruseschen* Bazillen in wesentlich höherem Grade als bei den anderen Arten. Lösliche Gifte werden in größeren Mengen, wie die Forschungen von *Todd*, *Rosenthal*, *Kraus* und *Dörr* gezeigt haben, nur von den *Shiga-Kruseschen* Bazillen gebildet. Sie wirken bei bestimmten Versuchstieren, wie wir sehen werden, nicht nur in geringen Mengen tödlich, sondern können bei geeigneter Einverleibung auch pathologische Veränderungen des Darmes und des Zentralnervensystems hervorrufen, die klinisch und anatomisch eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Bilde der menschlichen Dysenterie darbieten. Schüttelt man junge Agarkulturen kurze Zeit mit

Toxinwirkung.

physiologischer Kochsalzlösung und filtriert die Emulsion durch Bakterienfilter, so erhält man im Filtrat ein sehr wirksames Gift. Aus Bouillonkulturen der Dysenteriebazillen läßt sich mittelst Filtration durch bakteriendichte Filter gleichfalls ein sehr stark wirkendes Gift darstellen, das wohl mit dem in Agarkulturen nachgewiesenen identisch sein dürfte. Nach *Dörr* vertragen Dysenterietoxine Temperaturen von 60°, ja 70° C 1 Stunde lang, ohne geschädigt zu werden, verlieren aber bei Temperaturen, die über 80° C hinausgehen, rasch ihre Wirksamkeit. Die Giftbildung im Bouillon erfolgt nur bei stark alkalischer Reaktion des Substrates. Auf die Wirkungen dieser Gifte im Tierversuch werden wir weiter unten eingehen.

Neuere Untersuchungen von *Příbram*, v. *Wassermann* und *Ficker* haben gezeigt, daß auch den giftarmen Typen der Ruhrbazillen die Fähigkeit der Bildung löslicher Toxine nicht mehr abgesprochen werden kann. Anscheinend erfolgt aber die Giftbildung hier stets in wesentlich geringeren Mengen wie bei den *Shiga-Kruseschen* Bazillen. Bei Benutzung neuer Filtermethoden lassen sich bei einzelnen Stämmen Giftstoffe gewinnen, die in ihren tierpathogenen Wirkungen bei Injektion genügend hoher Dosen denen des toxischen Ruhrbazillus sehr ähnlich sind. Gegen diese Gifte lassen sich auch spezifische Antitoxine darstellen. Es hat sich gezeigt, daß das *Shiga-Kruse*-Antitoxin nicht nur die Gifte der *Shiga-Kruse*-Bazillen spezifisch bindet, sondern auch das Gift der *Strongsen* Ruhrbazillen, nicht aber die Toxine der *Flexner*- und *Y*-Bazillen. Umgekehrt wirken Antitoxine, die durch Immunisierung von Tieren gegen *Flexner*- oder *Y*-Bazillen gewonnen sind, nur auf die Gifte dieser beiden Arten, nicht aber auf die *Shiga-Kruse*- und *Strong*-Toxine.

*Tier-
pathogenität.*

Spontaninfektionen mit Ruhrbazillen verschiedener Art werden bei Affen von *Bernhardt* und *Markoff*, *Ravaut* und *Dopter* u. a. beobachtet, bei Hunden von *Dold* und *Fischer*. Diese Tiere bieten auch bei experimenteller Infektion per os zum Teil deutlich ausgesprochene Ruhrerscheinungen und können, selbst wenn sie klinisch gesund bleiben, die Ruhrbazillen monatelang ausscheiden. Auch Ratten erkranken nach der Verfütterung von Ruhrkulturen vielfach unter den Erscheinungen einer schweren akuten Enteritis und gehen daran oft zugrunde. Bei anderen Tieren ist es bisher nicht gelungen, auf diese Weise eine dysenterische Erkrankung und die für den Dysenterieprozeß charakteristischen Veränderungen im Darm hervorzurufen. Dagegen entfalten bei ihnen alle Dysenteriebazillen bei intravenöser, intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung lebender oder abgetöteter Kultur ausgesprochene pathogene Eigenschaften, die hauptsächlich in einer intensiven Giftwirkung zutage treten. Bei Meerschweinchen ist die Wirkung sehr ungleichmäßig. Im allgemeinen erliegen sie erst der intraperitonealen Einverleibung von 2—5 Ösen lebender Kultur oder von 1—2 ganzen abgetöteten Schrägagarkulturen der giftarmen Typen. Vom *Shiga-Kruseschen* Bazillus wirkt oft schon $\frac{1}{3}$ Öse lebender Kultur bei intraperitonealer Injektion tödlich, von abgetöteter Kultur werden auch Dosen von $\frac{1}{2}$ Öse und mehr subkutan und intraperitoneal vertragen. Kaninchen sind empfindlicher: sie gehen schon nach intravenöser Injektion von $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{50}$ Öse lebender und $\frac{1}{10}$ Öse abgetöteter *Shiga-Kruse*-Kultur zugrunde, ebenso nach subkutaner Einspritzung von $\frac{1}{3}$ Öse ab-

getöteter Kultur. Von den giftarmen Typen vertragen sie $\frac{1}{2}$ Öse lebender Kultur. Mäuse werden durch subkutane Injektion von $\frac{1}{100}$ Öse der *Shiga-Kruseschen* Bazillen meist getötet, gegen die giftarmen Typen sind sie weniger empfindlich (*Lentz*).

Die Dysenteriebazillen vermehren sich im Körper der Versuchstiere, wenn sie nicht in ganz erheblichen Mengen eingeführt werden, im allgemeinen nicht oder nur wenig, sondern gehen verhältnismäßig schnell zugrunde. Nur wenn sehr große Kulturmengen injiziert werden und der Tod der Tiere schnell erfolgt, lassen sich Ruhrbazillen im Herzblut und in den inneren Organen nachweisen. Bei dem Zerfall der Ruhrbazillen werden außerordentlich stark wirkende Gifte frei, die in den Bakterienleibern selbst enthalten sind oder ihnen anhaften.

Die Vergiftungserscheinungen, die durch die löslichen Toxine der *Shiga-Kruseschen* Bazillen hervorgerufen werden, treten am auffälligsten bei Kaninchen in Erscheinung. Die Tiere zeigen einen ziemlich jähen Temperatursturz, Durchfälle und Lähmungserscheinungen, die eine große Ähnlichkeit mit den für die Lyssa-infektion charakteristischen schlaffen Lähmungen haben. Pathologisch-anatomisch finden sich Blutungen im verlängerten Mark und schwere irreparable degenerative Veränderungen an den Vorderhornganglienzellen, die *Guggisberg* in Schnitten regelmäßig nachweisen konnte. Die Dysenteriegiftstoffe haben zu den Ganglienzellen und zu den Zellen der Darmschleimhaut eine spezifische Affinität. Bei Affen, Hunden und Katzen kommt es zu einer hämorrhagischen Entzündung des gesamten Darmtrakts, die vom Pylorus zum Anus an Intensität abnimmt, und zu reichlichem Blutaustritt in das Darmlumen. Nekrosen und Geschwürsbildungen fehlen fast immer. Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Kaninchen. Hier sind die Veränderungen nicht nur viel schwerer, sondern auch auf ganz bestimmte Partien des Darmes beschränkt: auf das Coecum und in manchen Fällen auch auf die ersten 8–10 cm des Kolons. Der Appendix und der Dünndarm sind stets frei. Die Blutungen in der Schleimhaut des Coecums beginnen auf den Kämmen der Querspalten, die als schwarzrote, hämorrhagisch infarzierte Wülste scharf von der ödematösen, in Blasen emporgehobenen, blaß-grauweißen Mukosa abstechen. Dann kommt es zu Blutaustritten im Bereiche der gesamten Schleimhaut, die mächtig geschwollen ist und das Aussehen dunkelroten Sammets annimmt. In einem noch späteren Stadium bilden sich, ebenfalls zuerst wieder auf der Höhe der Falten, Nekrosen, die allmählich an Tiefe und Flächenausdehnung zunehmen und von mißfarbigen, graugrünen Massen bedeckt sind, zwischen denen sich hier und da normale Schleimhautinseln hypertrophisch vorwölben. In seltenen Fällen kommt es bis zur Narbenbildung, sodaß der Blinddarm schon von außen eine sehnig glänzende Beschaffenheit darbietet. Es muß betont werden, daß es sich hier lediglich um Giftwirkungen handelt; Dysenteriebazillen selbst lassen sich im Innern der Darmschleimhaut nicht nachweisen. Der Tod erfolgt entweder akut als Herztod oder, wenn die injizierte Kultur- oder Giftmenge geringer war, nach längerer Zeit infolge von Kachexie, die wieder eine Folge der schweren Vergiftung des ganzen Körpers mit dem Ruhrgift ist. In diesen Fällen findet man auch regelmäßig parenchymatöse Degenerationen der inneren Organe.

Auch große Tiere, wie Esel und Pferde, sind gegen die Giftwirkung der *Shiga-Kruseschen* Dysenteriebazillen sehr empfindlich und in nicht viel geringerem Grade auffallenderweise auch gegen die der giftarmen Typen. Ferner wirken diese Toxine vergiftend bei Katzen, Hunden und Affen und endlich auch beim Menschen, bei dem die Injektion kleiner Mengen (z. B. 1–2 mg) abgetöteter Kulturmasse ziemlich hohes Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen hervorruft. An der Injektionsstelle tritt eine mehr oder weniger starke Entzündung und Anschwellung auf. Auch Mäuse sind für die Wirkung der löslichen Dysenterietoxine sehr empfänglich. Meerschweinchen und Vögel dagegen sind gegen sie fast refraktär.

Diagnose.

Als Untersuchungsmaterial für die **bakteriologische Diagnose** der Bazillenruhr kommen beim Kranken nur die Fäzes, bei der Leiche der Darminhalt oder Stücke der Darmwand und die Mesenterialdrüsen in Frage. Die Dysenteriebazillen finden sich nicht im Blut der Kranken und infolgedessen auch nicht im Urin. Wenn in vereinzelt Fällen in den inneren Organen von Leichen Ruhrkranker Dysenteriebazillen gefunden worden sind (*Rosenthal, Duval und Basset* u. a.), so dürfte es sich hier um eine Einwanderung während der Agone oder post mortem gehandelt haben. Wenn man bei frischen Fällen von Dysenterie aus Schleimflöckchen des Stuhles Deckglaspräparate herstellt und mit verdünntem Karbolfuchsin färbt, findet man häufig kurze Stäbchen, anscheinend in Reinkultur, die zum großen Teil in Eiterkörperchen eingeschlossen liegen. Durch das mikroskopische Präparat allein läßt sich indessen mit Sicherheit die Diagnose Ruhr nie stellen. Unter allen Umständen muß das Züchtungsverfahren herangezogen werden. Ein Anreicherungsverfahren, ein Analogon des Peptonanreicherungsverfahrens der Choleravibrionen, besitzen wir für Ruhrbazillen bis jetzt nicht.

Der Nachweis der Ruhrbazillen in den Dejekten bei klinisch unzweifelhaften Ruhrfällen bietet oft recht große Schwierigkeiten, die vorwiegend dadurch bedingt werden, daß vielfach ungeeignetes Material zur Untersuchung kommt. Einigermassen aussichtsreich ist die Untersuchung nur bei frischen Fällen. Die Ruhrbazillen sind nicht, wie die Cholera- und Typhusbazillen, mehr oder weniger gleichmäßig im Stuhl verteilt, sondern nur in den pathologischen Produkten der erkrankten Dickdarmschleimhaut enthalten, dem Schleim, Blut und Eiter, die dem Kot nur an einzelnen Stellen oberflächlich anhaften. Wenn diese Krankheitsprodukte nicht schon bei der Entnahme der Stuhlprobe besonders ausgewählt werden, sind die Aussichten der Untersuchung von vornherein sehr gering. Man soll unmittelbar nach der Stuhlentleerung die schleimigen Beimengungen sorgsam heraussuchen und vor der Verarbeitung in mehrfach gewechselter steriler Kochsalzlösung abspülen, damit die anhaftenden Kotbakterien tunlichst entfernt werden. Empfehlenswert ist auch die direkte Entnahme von Geschwürsekret mit Hilfe des Mastdarmspiegels oder die Untersuchung des Schleimes, den man durch eine Darmspülung nach der Defäkation gewinnt und der sich aus dem Spülwasser bald absetzt. Aber auch bei Beachtung dieser Regeln sind die positiven Ergebnisse oft recht spärlich, weil die Ruhrbazillen, dem Charakter als Gewebsparasiten entsprechend, in und zwischen den Zellen des Grundes der Schleimhautdefekte sitzen und daher manchmal nur in spärlicher Zahl mit dem Schleim und dem Eiter abgestoßen werden (*Ungermann & Jötten*). Aus diesem Grunde gelingt der Ruhrbazillennachweis in vielen, wenn auch keineswegs allen Fällen bei der Untersuchung der kurz nach dem Tode der Kranken gewonnenen Darmpräparate auf dem Grunde der Geschwüre. Die im Kot vorhandenen spärlichen Ruhrbazillen werden außerordentlich leicht durch die Darmbakterien überwuchert; deshalb sind positive Untersuchungsergebnisse um so eher zu erwarten, je früher der Stuhl zur Verarbeitung kommt. Wo ein länger dauernder Transport zur Untersuchungsstelle nicht zu umgehen ist, hat sich die Versendung der Kotprobe in einem Gemisch von 80 Teilen steriler Rindergalle und 20 Teilen alkalischer Bouillon bewährt. *Kuhn* empfiehlt auch für Ruhruntersuchungen das Sedimentierungsverfahren mit Tierkohle (s. S. 331).

Besonders wichtig für das Gelingen des Ruhrbazillennachweises ist die Verwendung zusagender Nährböden. Besser als auf den zur Differenzierung gebräuchlichen farbigen Nährböden gedeihen die Ruhrbazillen nach den Erfahrungen von *Friedmann* u. a. auf gewöhnlichem schwach alkalischem Agar, noch besser (nach *Ungermann & Jötten*) auf 10%igem Kaninchenserumagar und auf Blutagar. Man sollte also in die für jede Untersuchung erforderliche Plattenserie stets auch eine Platte mit einem der letztgenannten Nährböden einschalten. Von den auf den Platten erzielten, ruhrverdächtig erscheinenden Einzelkolonien ist stets eine größere Zahl abzustechen und weiter zu untersuchen, da das Aussehen allein auch den Geübten oft täuscht. Es gibt übrigens, worauf hier besonders hingewiesen sei, auch Mischinfektionen mit Ruhrbazillen verschiedener Art. Über die Identifizierung der gewonnenen Reinkultur ist bereits gesprochen worden.

Immunität.

Ob beim Menschen eine natürliche **Immunität** gegen Bazillenruhr vorkommt, entzieht sich naturgemäß der experimentellen Forschung; doch dürfen wir nach Analogie mit anderen akuten und chronischen Darmerkrankungen annehmen, daß auch für diese Infektion die Empfänglichkeit der einzelnen Individuen verschieden sein wird. Erworben werden kann eine Immunität durch Überstehen der Krankheit. Wenn Menschen mehrmals innerhalb einiger Jahre an typischen Ruhranfällen mit massenhafter Ausscheidung von Ruhrbazillen erkranken, so sind diese Fälle als infolge von Diätfehlern, Erkältung usw. entstandene Exazerbationen einer mehr chronischen Ruhrinfektion aufzufassen und sprechen nicht gegen die Möglichkeit und das Vorkommen einer kompletten Immunität nach Überstehen der Krankheit. Daß die Ruhr zu denjenigen Erkrankungen gehört, die nach einmaligem Überstehen im allgemeinen eine recht gute Immunität hinterlassen, dafür sprechen auch die Versuche an Tieren mit Reinkulturen der Dysenteriebazillen. Es gelingt, die verschiedensten Tiere durch Einverleibung steigender Mengen von Dysenteriekultur gegen höhere Dosen, die das vielfache Multiplum der einfach tödlichen Dosis betragen können, zu immunisieren.

Ruhrserum.

Das **Dysenterieserum** ist in seiner biologischen Zusammensetzung verschieden je nach der Art der zu seiner Gewinnung benutzten Antigene. Wenn die Immunisierung der serumliefernden Tiere mit den Filtraten von Bouillonkulturen erfolgt, ist zu erwarten, daß das so gewonnene Serum auf die löslichen Dysenterietoxine antitoxisch wirkt. Werden aber den Immuntieren abgetötete oder gar lebende Dysenteriebazillen einverleibt, so wird das Serum vorwiegend antiinfektiöse und in geringem Grade antitoxische Eigenschaften besitzen. Nun lassen sich aber tatsächlich beide Eigenschaften, die antiinfektiöse und die antitoxische, im Tierversuch nicht so scharf trennen, wie man es theoretisch fordern könnte. Die antiinfektiöse Wirkung des mit Bakterien hergestellten Serums ist im Tierversuch nur schwer nachweisbar, weil die Dysenteriebazillen im Körper der Versuchstiere keine oder nur eine geringfügige Vermehrung erfahren. Die antitoxische Wirkung läßt sich im Tierversuch, namentlich an Kaninchen, leichter demonstrieren. Man gebraucht, wie die Versuche von *Shiga*, *Kruse*, *Kraus* und *Dörr*, *Dopter* und *Vaillard*, *Kolle*, *Heller* und *de Mestral* zeigen, große Dosen Serum, um nur die doppelte oder dreifache tödliche Dosis bei Kaninchen zu neutralisieren, selbst bei gleichzeitiger Einverleibung von Gift und Serum. Genauer und absolut zuverlässig läßt sich der Antitoxingehalt der Dysenteriesera nach den Untersuchungen von *Kolle*, *Heller* und *de Mestral* an Mäusen bestimmen. Nicht nur das mit bakterienfreien Bouillonkulturfiltraten, sondern auch das mit Bakterien hergestellte Serum besitzt übrigens diese antitoxische Wirksamkeit; bei dem letztgenannten Serum ist neben der rein antitoxischen vielleicht auch eine anti-endotoxische Quote vorhanden. Wichtig nicht nur für die praktische Beurteilung dieser Fragen, sondern auch für die theoretische Auffassung der Immunitätsreaktionen des Tierkörpers auf die Einverleibung der verschiedenen Antigene ist die Tatsache, daß mit beiden Arten der Ruhrsera (antiinfektiöse und antitoxische) bei der Behandlung der menschlichen Dysenterie bessere therapeutische Erfolge erzielt worden sind, als bei der experimentellen Dysenterieinfektion bzw. -vergiftung

der Tiere, mit den ersteren von *Shiga* und *Kruse*, mit den letzteren von *Dopter* und *Vaillard* u. a. Beide Arten von Dysenterieserum entfalten beim Menschen auch eine anscheinend sichere Schutzwirkung. Deshalb ist die Forderung wohlbegründet, beide Arten von Dysenterieserum kombiniert anzuwenden: das vorwiegend anti-infektiöse, mit Bakterienleibern gewonnene, das auch eine Quote Anti-Endotoxine enthalten mag, um ein Fortschreiten der Infektion zu verhindern, das mit Filtraten hergestellte, vorwiegend antitoxische, um die schon sezernierten Toxine zu neutralisieren.

Schutz-
impfung.

Eine **Schutzimpfung** gegen Ruhr kann in Form der passiven Immunisierung durch Injektion von Ruhrserum erreicht werden. *Rosculat*, *Kruse*, *Dopter* u. a. haben über günstige Erfahrungen solcher Impfungen berichtet. Dieses Verfahren führt allerdings zu einem sehr bald nach der Impfung einsetzenden Impfschutz, hat aber den Nachteil, daß dieser nur 10—12 Tage anhält. Als Einzeldosis werden 5 ccm hochwertiges Serum empfohlen. Wo es sich nicht nur um den Schutz besonders bedrohter Einzelpersonen, z. B. von Krankenpflegern, handelt, sondern um den Schutz größerer Menschenmengen, käme nur eine aktive Immunisierung in Frage.

Die Injektion von abgetöteten *Shiga-Kruseschen* Ruhrbakterien ist nach den Feststellungen von *Shiga*, *Kruse*, *Lucksch* u. a. wegen der sehr erheblichen Reaktionen nicht empfehlenswert. Deshalb hat *Shiga* für die toxische Ruhr eine Simultanmethode empfohlen, die nur geringe Reaktionen auslösen soll. Er spritzt zunächst Ruhrserum mit abgetöteter Kultur ($\frac{1}{2}$ Öse) ein und einige Tage später Kultur ohne Serum. Nach diesem Verfahren hat er in Japan Impfungen in großem Umfange ausgeführt und dadurch angeblich eine sehr wesentliche Herabsetzung der Mortalität (weniger der Morbidität) erzielt. Auch *Rosenthal* rühmt die Erfolge der Simultanimpfungen. Ob die Behauptung *Shigas* zu Recht besteht, daß sich auch durch langdauernde Einführung abgetöteter Ruhrkulturen per os eine Immunisierung des Menschen erreichen lasse, muß erst durch weitere Versuche festgestellt werden.

Über die Anwendung von monovalenten oder polyvalenten Impfstoffen, die aus giftarmen Ruhrbazillen hergestellt waren, haben *Lucksch*, *Seiffert* und *Niedick*, *Hever* und *Lucksch* u. a. berichtet, die ihre Erfahrungen in Irrenanstalten, Gefangenenlagern usw. sammelten. Die Reaktionen waren hier wegen der weit geringeren Giftigkeit der Bakterien sehr viel gelinder. Die Impfungen sollen von sehr gutem Erfolge begleitet gewesen sein.

Löwy hat als wenig reizende Impfstoffe saure Emulsionen von *Shiga-Kruse*-Bazillen bzw. giftarmen Ruhrbazillen oder von Gemischen beider empfohlen. Über ihre Wirkung fehlen bisher nähere Angaben.

Die große Bedeutung, die die Ruhr von jeher als Kriegsseuche gehabt hat, gab auch im jetzigen Weltkriege Veranlassung, über Ruhrschutzimpfungen weitere Erfahrungen zu sammeln. Da bei den Epidemien auf den einzelnen Kriegsschauplätzen Ruhrbazillen aller Typen festgestellt wurden, hat man von vornherein meist polyvalente Impfstoffe hergestellt und erprobt.

Erwähnt sei zunächst der Impfstoff von *Boehncke*, der unter dem Namen „Dysbakta“ von der Firma Rüte-Enoch in Hamburg in den Handel gebracht wird. Er soll ein knapp neutrales Gemisch von Dysenterie-(*Shiga-Kruse*-)Toxin und -Antitoxin enthalten, dem zur Erhöhung der Wirksamkeit eine „Giftspitze“ aus abgetöteten *Shiga-Kruse*-Bazillen zugefügt ist, und außerdem eine Quote von abgetöteten Bazillen der giftarmen Typen. Es wird eine dreizeitige Impfung vorgenommen, indem in fünftägigen Abständen 0·5 ccm, 1 ccm und 1·5 ccm eingespritzt werden; nur in dringenden Fällen, wo eine möglichst schnelle Immunisierung nötig ist, soll eine zweizeitige Impfung (mit 1·0 und 2·0 ccm Impfstoff) erfolgen mit einem 7tägigen Zwischenraum. Die allgemeinen und lokalen Reaktionen der Geimpften hielten sich in mäßigen Grenzen, waren aber bei der zweizeitigen Impfung stärker

als bei der dreizeitigen. Die Agglutinationsprüfung nach Ablauf der Schutzimpfung ließ bei der Mehrzahl der Fälle eine Steigerung der Titerwerte sowohl gegenüber den *Shiga-Kruse*-Bazillen, als auch gegenüber den giftarmen Typen erkennen, was jedenfalls als Ausdruck einer spezifischen Reaktion gelten kann.

Ein anderer polyvalenter Ruhrimpfstoff ist von *Ditthorn* und *Löwenthal* angegeben worden und wird von dem Seruminstitut Bram in Leipzig in den Handel gebracht. 1 *ccm* enthält 0.075 *mg* *Shiga-Kruse*-Bazillen und 0.125 *mg* Bazillen verschiedener giftarmer Typen in physiologischer Kochsalzlösung mit 0.5% Karbolsäure. Die Bazillen sind nicht durch Hitze, sondern in schonender Weise durch Karbolsäure abgetötet, die Giftstoffe durch ein besonderes Verfahren mit kolloidaler Kieselsäure neutralisiert. Bei der 1. Impfung wird 0.5 *ccm*, bei der 2. Impfung 0.8 *ccm* und bei der 3. Impfung 1 *ccm* subkutan eingespritzt. Auch hier sind nach den Angaben der Erfinder die Reaktionen erträglich und die Agglutinationstiter bei den Geimpften für die angewandten Bazillentypen meist gesteigert.

Der *Boehnckesche* Impfstoff wurde während des Krieges in größerem Maßstabe bei Truppen und Einwohnern des besetzten russischen Gebietes, die in besonderem Maße der Ruhrgefahr ausgesetzt waren, erprobt. Ein abschließendes Urteil über die Wirksamkeit des Verfahrens läßt sich noch nicht geben. Die vorliegenden Einzelberichte lassen zum Teil erkennen, daß die Ruhrerkrankungen alsbald nach Durchführung der Impfungen in den durchgeimpften Bezirken zum Stillstand kamen. Man muß bei der Beurteilung von Schutzimpfungserfolgen indessen bei der Ruhr besonders vorsichtig sein, weil Ruhrepidemien auch ohne Durchführung spezifisch wirkender Maßnahmen oft unerwartet schnell, z. B. bei Eintritt kühlen Wetters im Herbst, erlöschen, und darf deshalb bei Epidemien, die bei der Vornahme der Impfungen bereits im Abklingen waren, aus dem mehr oder weniger steilen Abfall der Zugangskurve keine weitgehenden Schlüsse ziehen. Beweisende Beobachtungen, unter diesen Gesichtspunkten gewonnen, fehlen aber noch beim Impfverfahren von *Boehncke*. Die Unsicherheit und leichte Durchführbarkeit dieser Impfungen ist jedenfalls erwiesen und die bisherigen Erfahrungen lassen auch eine weitere Erprobung durchaus wünschenswert erscheinen. Ob die theoretischen Voraussetzungen, die *Boehncke* zur Konstruktion dieses immerhin komplizierten und daher für Massenimpfungen nur schwer und kostspielig herzustellenden Impfstoffes geführt haben, in allen ihren Teilen richtig sind, und ob sich gleiche Wirkungen nicht auch mit viel einfacheren Impfstoffen erreichen lassen, muß einstweilen eine offene Frage bleiben. In Truppenlagern, die alljährlich von Ruhrepidemien heimgesucht werden, ohne daß bei ihnen *Shiga-Kruse*-Infektionen eine nennenswerte Rolle spielten, haben sich, soweit aus dem einstweilen noch nicht großen Versuchsmaterial geschlossen werden kann, auch Impfstoffe, die lediglich aus verschiedenartigen Stämmen der giftarmen Ruhrbazillentypen hergestellt sind, anscheinend bewährt. Es wäre für die Praxis sehr bedeutungsvoll, wenn auch nach dieser Richtung hin an verschiedenen Orten umfangreichere Erfahrungen gesammelt würden.

Die Leistungen der **Serumtherapie** bei Bazillenruhr werden noch recht verschieden beurteilt. An Tieren in sachgemäßer Weise gewonnene Immunsera können den dysenterischen Krankheitsprozeß beim Menschen in spezifischer Weise beeinflussen, wenn sie frühzeitig in genügend hohen Dosen angewandt werden. Die mit *Shiga-Kruseschen* Ruhrbazillen hergestellten Sera enthalten als wesentlichste Antikörper Antitoxine in großen Mengen. Es sollen je nach der Schwere des Falles 50—100 *ccm* in die Gesäß- oder Oberschenkelmuskulatur eingespritzt werden, nötigenfalls an mehreren Tagen hintereinander. Auch intravenöse Injektionen von 20 *ccm* Serum an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, unter Umständen kombiniert mit den intramuskulären Einspritzungen, können bei schweren Ruhrfällen gute Dienste leisten. Zur Vermeidung von Serumüberempfindlichkeitserscheinungen soll man aber tunlichst in solchen Fällen von der intravenösen Anwendung absehen, in denen schon früher (gegen Tetanus, Diphtherie usw.) Seruminjektionen vorgenommen wurden. Schädliche Wirkungen wurden sonst bisher nicht beobachtet. Der günstige Erfolg äußert sich zunächst in einem schnellen Rückgang der nervösen Beschwerden und des allgemeinen Kräfteverfalles. Die Kranken fühlen sich schon nach wenigen

Serum-
therapie.

Stunden meist auffallend wohler, die Leibschmerzen und der Stuhl drang lassen nach, die Darmentleerungen verlieren allmählich ihre Blut- und Schleimbeimengungen und zeigen schon nach 2—5 Tagen wieder eine regelrechte Beschaffenheit. Naturgemäß werden solche Erfolge nur dann erzielt, wenn es sich um eine *Shiga-Krusesche* Ruhr handelt. Voraussetzung für den Erfolg ist allerdings die Benutzung eines hochwertigen und nicht durch lange Lagerung abgeschwächten Serums.

Ruhrinfektionen durch *Flexner*- und *Y*-Bazillen lassen sich durch Sera, die mit diesen giftarmen Typen hergestellt sind, ebenfalls günstig beeinflussen. In neuerer Zeit ist man mit Recht dazu übergegangen, polyvalente Ruhrsera herzustellen, weil doch die Feststellung der Art der Erreger eine gewisse Zeit erfordert und mit der Auswahl der Sera und ihrer Anwendung nicht so lange gewartet werden kann, und weil ferner Mischinfektionen mit verschiedenen Arten von Ruhrbazillen vorkommen. Über die Wirkungsweise solcher Sera liegen aber größere Erfahrungen noch nicht vor.

Während des Krieges sind aber bei vielen Epidemien nur geringe therapeutische Erfolge mit dem Ruhrserum erzielt. Zum Teil ist dies darauf zurückzuführen, daß die benutzten Sera nicht genügend hochwertig waren, zum Teil auf die Anwendung zu geringer Dosen. Auch die Unmöglichkeit, ein auf alle Arten der Ruhr gleichmäßig wirkendes Serum anzuwenden, ist vielleicht ein Grund für das so häufige Versagen der Serumtherapie selbst im Beginn der Erkrankung. Polyvalente Sera sind auch oft nicht wirksam genug gegenüber einer Ruhrinfektion, deren Erreger nur durch eine Teilquote des Serums beeinflusst wird. Statistische Ergebnisse über die Wirksamkeit des Ruhrserums sind aus zwei Gründen schwer zu verwerten: einmal ist die Mortalität der Ruhr in verschiedenen Epidemien sehr wechselnd; zweitens aber wird bei jedem Ruhrfall die diätetische Therapie von großer Bedeutung sein und je nach Durchführung bessere oder schlechtere Resultate ergeben. Bei Verwendung großer Serumdosen ist auch die Wirkung normalen Serums in Rechnung zu stellen, über die *Dorendorf* berichtet hat.

Das Dysenterieserum muß vor der Abgabe für therapeutische Zwecke im Tierversuch auf seinen Schutzwert gegenüber den Ruhrgiften bzw. lebenden Ruhrbakterien geprüft werden. Die Prüfung der Ruhrsera erfolgt durch Bestimmung des Antitoxingehaltes im Tierversuch. Die von *Kolle*, *Heller* und *de Mestral* zur Prüfung des Dysenterieserums zuerst benutzten Mäuse eignen sich gut und gestatten die genaue Auswertung der die Toxine neutralisierenden Antitoxine, namentlich bei Anwendung der intravenösen Methode, wie *Sachs* und *Georgi* feststellten. Abgestufte Mengen des Dysenterieserums werden mit der vierfachen sicher tödlichen Dosis gemischt und Mäusen intravenös eingespritzt.

Kurz zu erwähnen wären hier noch die Versuche einer kombinierten spezifischen Therapie, über die *Schelenz* und *Groß* berichtet haben. Neben dem Dysenterieserum wird hier, um außer der passiven gleichzeitig eine aktive Immunisierung zu erreichen, eine dem *Boehnckeschen* Impfstoff entsprechende Vakzine eingespritzt. Ein Urteil über die Wirksamkeit dieses Verfahrens läßt sich noch nicht fällen.

Serum-
diagnostik.

Neben den spezifisch bakteriziden und antitoxischen Stoffen treten im Serum der ruhrimmunisierten Tiere auch spezifische **Agglutinine**

auf. Diese werden, wie schon früher erwähnt, zur Differenzierung der verschiedenen Arten der Ruhrbazillen und zu ihrer Unterscheidung von den ruhrähnlichen Bakterien benutzt. Ebenso lassen sich im Serum Ruhrkranker spezifische Agglutinine nachweisen.

Es ist hier aber zu beachten, daß auch unspezifische Agglutinationen von *Shiga-Kruse*-Bazillen durch Sera Gesunder oder wenigstens nicht an Ruhr Leidender vorkommen. Diese unspezifischen Verklebungen haben allerdings häufig einen feinkörnigen Charakter. Man kann zum Teil diesen Fehlerquellen dadurch entgehen, daß man nach dem Rate, den *Dünner*, *Friedmann* und *Steinbock* u. a. gegeben haben, nur die grobflockigen Verklumpungen in den verschiedenen Serumverdünnungen als positiv ansieht. Außerdem darf man für diese Untersuchungen, worauf besonders *Schmidt* hingewiesen hat, nur solche Ruhrstämme verwenden, die sich bei der Prüfung an einer größeren Anzahl von Normalseren als nicht leicht agglutinabel für letztere erwiesen haben. Bei Prüfung mit *Shiga-Kruse*-Stämmen kann man den Ausfall der Agglutinationsreaktion für die Ruhrdiagnose dann in positivem Sinne verwerten, wenn im Verlaufe einer 20stündigen Beobachtungszeit mindestens noch in 100facher Serumverdünnung eine deutliche Zusammenballung der Bakterien eintritt. Wenn Ausflockung nur bis zu 50facher Verdünnung festgestellt ist, soll nach *Kruses* Vorschlag Ruhr nur als „wahrscheinlich“ vorliegend angenommen werden. Bei der Prüfung gegenüber *Flexner*- und *Y*-Stämmen ist eine Ausflockung in 200facher Serumverdünnung als untere Grenze der sicher positiven Reaktion anzusehen. Die Agglutinationsprüfung der Krankenserä versagt aber häufig, besonders dann, wenn die Einsendung in einem zu frühen Krankheitsstadium erfolgt. Es ist dringend wünschenswert, diese Untersuchung mehrmals vorzunehmen; eine Steigerung des Agglutinititers wird dann zur Klärung des Falles wesentlich beitragen. *Flexner*- und *Y*-Ruhr lassen sich durch die Ergebnisse der *Gruber-Widalschen* Reaktion nicht sicher trennen, weil die Immunitätsreaktionen bei beiden Bakterienarten zu weit auf einander übergreifen. Oft findet man in demselben Krankenserum höhere Agglutinationswerte sowohl gegenüber *Shiga-Kruse*-Bazillen als auch gegenüber den giftarmen Typen. Im allgemeinen kann man dann annehmen, daß eine *Shiga-Kruse*-Ruhr vorliegt und daß die giftarmen Typen durch das Serum nur mitagglutiniert werden. Es kann sich in solchen Fällen natürlich aber auch um Mischinfektionen handeln. Auch hier wird eine wiederholte Prüfung des Serums am Platze sein.

Die Heranziehung der Agglutination für die praktische Ruhrdiagnostik ist fast allgemein wieder verlassen worden, weil die Agglutinationswerte bei Ruhrkranken gegenüber den Ruhrbazillen in der Regel nicht hoch genug sind, um unspezifische Wirkungen auszuschließen, und weil ferner gerade bei schweren Ruhrerkrankungen, im akuten wie chronischen Stadium, die Bildung spezifischer Agglutinine fehlt. Die Beurteilung positiver Befunde wird noch besonders erschwert durch die Paragglutination, die Ruhrbazillen durch Sera von den an anderen Infektionen (Paratyphus, Typhus, sekundären Coliinfektionen) leidenden Menschen erfahren, wie umgekehrt die Sera von Ruhrkranken auf die aus dem Darm von Ruhrkranken gezüchteten Coliarten gleich stark wirken, wie auf die Ruhrbakterien.

Zur Differenzierung der Ruhrbakterien von den ruhrähnlichen Bazillen eignet sich das Serum von ruhrkranken oder -rekonvaleszenten Menschen nicht, weil der Gehalt eines derartigen Serums an Agglutininen zu gering ist und deshalb störende Gruppenagglutinationen bei seiner Anwendung leicht zu Trugschlüssen führen können.

Bei allen Betrachtungen über die **Epidemiologie** der Ruhr ist daran festzuhalten, daß der ruhrkranke Mensch im Vordergrund des Interesses steht. Von ihm werden in den ersten Krankheitstagen mit den typischen blutig-schleimigen Stühlen in der Regel enorme Mengen Ruhr-

bazillen — oft fast in Reinkultur — entleert, sodaß diese frischen Fälle für die Umgebung bei weitem am gefährlichsten sind. Sobald die Stühle fester werden, sind die Bazillen viel seltener und dann meist auch nur in geringerer Menge nachweisbar. Daß aber von den Rekonvaleszenten auch nach der klinischen Genesung oft noch längere Zeit Ruhrbazillen ausgeschieden werden, beweisen die Untersuchungen von *Conradi* und *Lentz*. Letzterer fand sie in 3 von 12 Fällen noch 4 bis 5 Wochen nach der Genesung. Auf eine Ausscheidung von Ruhrerregern während 1—2 Wochen nach der Genesung wird man nach *Conradi* bei jedem Ruhrkranken rechnen müssen. Wenn bei Bazillenruhr von Dauerausscheidern gesprochen wird, die viele Monate oder Jahre Ruhrbazillen entleeren, so handelt es sich hier um Kranke mit chronischer Ruhr, bei der sehr oft ernstere Krankheitserscheinungen völlig fehlen. Wie die Spiegeluntersuchung mitunter leicht erkennen läßt, leiden solche Menschen an mehr oder minder ausgedehnten atonischen Darmgeschwüren, die eine ständige Ansiedlungsstätte der Ruhrbazillen bilden. Nur diese Geschwüre der Darmwand sind bei den Dauerausscheidern die Stätte der Bazillenwucherung, nicht etwa die Gallenblase, wie bei Typhus und Paratyphus. Die an chronischer Ruhr Leidenden scheiden anscheinend stets dann Bazillen aus, wenn ihre Entleerungen Schleim enthalten. Bei Rückfällen finden sich meist wieder große Bazillennengen, aber auch in der anfallsfreien Zeit beherbergen die Kranken die Ruhrerreger in ihrem Darm und scheiden sie gelegentlich, wenn auch in geringen Mengen, aus. Besonders gefährlich für die Umgebung werden solche Kranke erst, wenn sich neue Rückfälle entwickeln. Sehr häufig verlaufen Ruhrinfektionen außerordentlich leicht, sodaß die Patienten sich gar nicht ernstlich krank fühlen und ihre gewohnte Lebensweise fortsetzen können. Besonders soll dies am Ende größerer Epidemien vorkommen und bei Infektionen in der kälteren Jahreszeit.

Auch Bazillenträger im engeren Sinne, also klinisch Gesunde, die die Krankheitserreger ausscheiden, gibt es bei der Ruhr, und diese tragen zweifellos in erheblichem Maße zur Verbreitung der Krankheit bei. Daß ihre Zahl unter Umständen recht groß sein kann, zeigte sich bei einer Ruhrepidemie auf dem Truppenübungsplatz Hagenau, wo 171 klinischen Erkrankungen 139 gesunde Bazillenträger gegenüberstanden.

Über die Verbreitung der Ruhrbazillen wird erst dann ein Urteil gefällt werden können, wenn man alle Darmkrankheiten mit Schleimbeimengungen im Stuhle als ruhrverdächtig ansieht und bakteriologisch untersucht. Dies gilt vor allem für die sog. Enteritis follicularis der Kinder, die Dickdarmkatarrhe der Geisteskranken und für manche sporadische Diarrhöen.

Wir haben bei der Bazillenruhr also ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der Cholera und beim Typhus. Der Harn der Kranken kommt bei Ruhr als Infektionsquelle nicht in Betracht, weil die Ruhrerreger, wie wir oben sahen, im Gegensatz zu den Typhusbazillen nicht in das Blut übergehen. Die Übertragung des Infektionsstoffes vom kranken oder infizierten Menschen auf Gesunde kann direkt durch Kontaktinfektion und indirekt durch Vermittlung infizierter Nahrungsmittel (namentlich Milch) oder Gebrauchs-

gegenstände (Betten, Wäsche, Kleidungsstücke, Geschirr usw.) erfolgen. Den epidemiologischen Erfahrungen nach spielen auch die Fliegen bei der Verschleppung der Krankheitserreger eine sehr wichtige Rolle.

Ogleich Wasserinfektionen bei der Verbreitung der Ruhr erfahrungsgemäß nicht eine so wichtige Rolle spielen wie bei der Verbreitung der Cholera und des Typhus, fehlt es doch nicht an Beispielen, wo die Ruhr von zentralen Wasserversorgungsstellen, namentlich von Brunnen aus, im Bereich des Versorgungsbezirkes verbreitet worden ist. Der Nachweis der Erreger ist in verseuchtem Wasser mehrfach gelungen. *Winter* empfiehlt als Untersuchungsmethode die Verteilung von je 2 ccm Wasser auf der Oberfläche großer Lackmusmilchzuckeragarplatten, die nach der bei 40—42° erfolgten Verdunstung des Wassers für 20 Stunden bei 37° gehalten werden sollen.

Eine wesentlich größere Bedeutung kommt jedenfalls den Kontaktinfektionen zu. Diese Tatsache läßt es auch erklärlich erscheinen, daß die sanitären Zustände, die Reinlichkeit und die sozialen Verhältnisse, unter denen eine Bevölkerung lebt, nicht ohne Einfluß auf die Ausdehnung von Ruhrepidemien sind. Die Ruhr befällt mit Vorliebe die ärmeren Bevölkerungsschichten und Menschenmassen, die unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen eng zusammenleben müssen, wie Truppen in Feldlagern usw. Verdauungsstörungen, Anstrengungen und Durchnässungen bilden disponierende Momente. Wie die Darmkrankheiten überhaupt, pflegen sich die Ruhrerkrankungen im Spätsommer und Herbst zu häufen.

Für die **Bekämpfung** der Ruhr kommen die gleichen Grundsätze in Frage, die bei der Bekämpfung des Typhus erörtert worden sind. Es kommt sehr viel darauf an, die ersten Ruhrfälle einer Epidemie möglichst frühzeitig zu erkennen und als Quellen neuer Infektionen unschädlich zu machen. Auf jede Weise muß verhindert werden, daß Ausscheidungen Ruhrkranker in der Außenwelt verbreitet werden. Um dies zu erreichen, muß eine möglichst strenge Desinfektion aller Dejekte, in denen man Ruhrbazillen nachweisen oder vermuten kann, vorgenommen werden. Die Durchführung bakteriologischer Untersuchungen wird die Auffindung etwaiger Bazillenträger ermöglichen. Daneben ist die amtliche Meldepflicht für alle Ruhrfälle streng zu befolgen, damit die Behörden auf die einzelnen Krankheitserde aufmerksam werden. In Städten mit Schwemmkanalisation und einwandfreier Wasserversorgung werden diese Maßnahmen häufig zur Unterdrückung der Seuche genügen. Wo indessen die Beseitigung der Fäkalien auf weniger rationelle Weise geschieht und dadurch, wie in kleinen Städten und in Dörfern, vielfach Gelegenheit gegeben ist, daß die Bazillen direkt auf gesunde Menschen oder auf Nahrungsmittel, in Flußläufe, Brunnen usw. übertragen werden, dort muß außerdem auf eine Besserung der allgemeinen sanitären Verhältnisse, besonders auf die Anlage einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und auf eine rationelle Beseitigung der Fäkalien (fliegensichere Aborte!) hingewirkt werden. Bei geeigneter Kombination der speziell gegen den Infektionserreger gerichteten und der auf die Besserung allgemeinhygienischer Zustände hinzielenden Maßnahmen wird es mehr und mehr gelingen, die Ruhr zu beschränken.

Be-
kämpfung.

Literatur.

- Lentz*, Dysenterie. Handbuch d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 3 (1912). — Vergleichende kulturelle Untersuchungen über die Ruhrbazillen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 41 (1902). — Über eine 1905 in Saarbrücken beobachtete Ruhrepidemie (Bac. Y). Klin. Jahrb., Bd. 17 (1907).
- Shiga*, Über den Dysenteriebazillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 23 u. 24 (1898). — Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 43—45; Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 41.
- Kruse*, Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Deutsche med. Wochenschrift, 1900, Nr. 40; 1901, Nr. 23—24; 1907, Nr. 8—9.
- Kruse*, *Rittershaus*, *Kemp* und *Metz*, Dysenterie und Pseudodysenterie. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 57 (1907).
- Flechner*, Über Dysenteriebazillen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 28 (1900) und Bd. 30 (1901). Beobachtungen und Untersuchungen über die Ruhr. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-sanitätswesens. H. 20, Berlin, Hirschwald, 1902.
- Shiga*, Über Versuche zur Schutzimpfung gegen die Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift, 1903, Nr. 8.
- Dörr*, Dysenterietoxin. Handb. der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Bd. 1, Jena, G. Fischer, 1908. — Dysenterieantitoxin. Ebenda, Bd. 2, 1909.
- Kraus* und *Dörr*, Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bazillären Dysenterie. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 55 (1906).
- Kolle*, *Heller* und *de Mestral*, Die Wertbestimmung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschr., 1908. — Arbeiten aus dem Institut für Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern, Heft 1.
- Ruge*, Bazillenruhr. Handb. der Tropenkrankheiten von *Mense*, Bd. 2, Leipzig, J. A. Barth, 1905.
- Haendel*, Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittelst der Agglutination, der Komplementbindung und der bakteriotropen Immunserumwirkung. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 28 (1908).
- Die Hagenauer Ruhrepidemie des Sommers 1908. Veröffentl. aus dem Gebiete des Militär-sanitätswesens, H. 43. Berlin, A. Hirschwald, 1910.
- Matthes* und *Kruse*, Über die Ruhr. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. zu Warschau 1916. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1916.
- Dorendorf* und *Kolle*, Klinische und bakteriologische Beobachtungen über Ruhr während des Sommerfeldzuges einer Armee in Galizien und Russisch-Polen. Deutsche med. Wochenschr., 1916.
- Prüß*, Über Dysenterietoxin und Dysenterieantitoxin. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 80, 1917.
- Schiemann*, Beiträge zur serologischen Ruhrdiagnose. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt.-Krankh., Bd. 82, 1916.
- Ungermann* und *Jötten*, Ergebnisse und Beobachtungen bei der bakteriologisch-serologischen Ruhrdiagnose. Med. Klinik, 1918, Nr. 14 u. 15.
- Boehncke*, Ruhrschutzimpfung im Kriege. Med. Klinik, 1917, Nr. 41. — Untersuchungen über Ruhrimpfstoffe in vivo und vitro. Berliner klin. Wochenschr., 1918, Nr. 6.
- Ditthorn* und *Löwenthal*, Ein neuer multivalenter Ruhrschutzimpfstoff. Deutsche med. Wochenschr., 1917, Nr. 31.
- Sachs* und *Georgi*, Wertbestimmung des Dysenterieserums. Med. Klinik, 1918.
- Brauer*, Die Ruhr, ihr Wesen und ihre Behandlung. Berlin, H. Kornfeld, 1918.
- Schittenhelm*, Über die Serumbehandlung der bazillären Ruhr. Med. Klinik, 1919, Nr. 2.

20. VORLESUNG.

Über *Bacterium coli commune* und die Darmbakterien.

Wir haben in den vorigen Kapiteln wiederholt das *Bacterium coli commune* erwähnt und müssen uns nun der Vollständigkeit halber und, weil es verschiedentlich als Erreger krankhafter Prozesse bei Menschen und Tieren angesprochen worden ist, auch mit der Morphologie, Biologie und den pathogenen Eigenschaften dieses Mikroorganismus beschäftigen. Es soll dies aber nicht mit der Ausführlichkeit geschehen, die der Besprechung der pathogenen Mikroorganismen im engeren Sinne, der Erreger der Seuchen und spezifischen Infektionskrankheiten, naturgemäß gewidmet werden mußte. Denn das *Bacterium coli commune* ist ein Saprophyt, der in jedem Darmkanal, selbst schon im Darm der Säuglinge, vegetiert, und dessen Bedeutung als Krankheitserreger verhältnismäßig gering ist. Die Rolle des *Bacterium coli* bei den physiologischen Vorgängen der Ernährung, Spaltung der Nährstoffe mittels Fermenten der Darmflora ist durch die Forschungen der letzten Jahre in steigendem Maße erkannt und wird zusammen mit den an allen diesen Prozessen beteiligten Darmbakterien, namentlich den im Dickdarm in Symbiose oder Antagonismus mit dem *Bacterium coli* sich vermehrenden Anaerobiern behandelt werden.

Das *Bacterium coli* ist kein so einheitlicher Typus wie beispielsweise der Typhusbazillus oder der Choleravibrio, sondern repräsentiert eine große Zahl von Varietäten einer Bakterienspezies, die sowohl in morphologischer wie in biologischer Beziehung nicht unerhebliche Differenzen aufweisen. Die neueren Untersuchungen von *M. Neisser*, *Massini*, *Burri*, *R. Müller* u. a. bringen immer mehr Bestätigungen für die Inkonstanz der Eigenschaften der Bakterien dieser Gruppe. Offenbar ist das *Bacterium coli* als Spezies dadurch ausgezeichnet, daß es weitgehende Anpassungsfähigkeit an äußere Einflüsse besitzt. Da es nun zudem in seinem Protoplasma, wie später noch ausgeführt werden soll, zahlreiche latente Fähigkeiten hat, so kommt es zur Bildung von Varietäten, sobald äußere Reize die Mutationen und Anpassungserscheinungen auslösen. Die letzteren vollziehen sich oft außerordentlich rasch, innerhalb weniger Tage, wie z. B. *Burri* bei einer Coli-Art, dem *Coli imperfectum*, zeigte. Von einigen Autoren sind auch Bakterienarten mit ganz differenten morphologischen und biologi-

Bact. coli commune.
Morphologie.

schen Eigenschaften der Spezies *Bacterium coli* eingereicht worden, nur deshalb, weil sie im Darm der Menschen vorkommen und gewisse Eigenschaften des *Bacterium coli* besitzen. Von ihnen soll hier nicht die Rede sein, ebensowenig von den bei Tieren vorkommenden *Bacterium coli*-Arten, die bei den einzelnen Tierarten anscheinend verschieden sind. Auch bei Kaltblütern kommt *Bacterium coli* vor.

Auch die bei einem einzelnen Individuum vorkommenden *Bacterium coli*-Stämme weisen oft so erhebliche Unterschiede in ihrem biologischen Verhalten auf, z. B. in der Intensität und Schnelligkeit, Säure zu bilden, und im Bau ihres Rezeptorenapparates, wie er sich durch das Verhalten gegenüber den mit einem typischen, aus dem Darm desselben Individuums gezüchteten *Coli*-Stämme nachweisen läßt, daß man an die Bildung von Spielarten mit konstanten, vererbaren Eigenschaften denken muß. Hier ist noch weites, der experimentellen Forschung zugängliches Gebiet. Die Erscheinungen der Anpassung, der Bildung von Spielarten der Darmbakterien bzw. des *Bact. coli* im Darm des Gesunden, des Darmkranken, bei Diabetes und Lebererkrankungen sind noch wenig erforscht. Die zeitraubenden Studien, die dazu nötig sind, können aber zur Aufklärung mancher Vorgänge der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels, der Verdauung und der Ernährung herangezogen werden.

Die konstantesten Artmerkmale weist das *Bacterium coli* auf, welches im Darm der an der Mutterbrust genährten Säuglinge vorkommt. Die Länge des meist plumpen, geraden, an den Ecken abgerundeten Stäbchens schwankt zwischen 1 und 5 μ , die Breite zwischen 0.4 und 0.7 μ . Unter minder günstigen Ernährungsbedingungen wird Fadenbildung beobachtet, ebenso das Auftreten von Polkörnern. Sporenbildung fehlt, auch eine ausgesprochene Kapselbildung kommt den gewöhnlichen *Coli*-Arten nicht zu. Das *Bacterium coli* besitzt eine größere Anzahl von Geißeln, die peritrich angeordnet und kürzer und zarter sind, als diejenigen des *Typhusbazillus*. Die Beweglichkeit ist bei den einzelnen Stämmen verschieden. Wenn auch der typische *Coli*-bazillus meist nur sehr träge beweglich ist, so gibt es doch auch Stämme, denen eine lebhaft Eigenbewegung zukommt.

Kulturelles
Verhalten.

In seinem kulturellen Verhalten ist das *Bacterium coli commune* sehr anspruchslos. Es wächst üppig auf allen gebräuchlichen Nährböden, und zwar sowohl unter aeroben, als auch unter anaeroben Bedingungen. Auf Gelatine ist das Wachstum je nach deren Zusammensetzung und dem Stammcharakter des Bazillus sehr verschieden. Die Oberflächenkolonien sind bei durchfallendem Lichte meist irisierend. Sie haben entweder Weinblattform und unterscheiden sich dann von den Kolonien des *Typhusbazillus* durch ihre gröbere Struktur, größere Dicke und Feuchtigkeit, oder sie erscheinen, wie die in der Tiefe liegenden Kolonien, opak und scharf umschrieben rund. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Agaroberfläche ähneln die Kulturen denen des *Typhusbazillus*, sind jedoch meist, aber nicht immer, dicker und größer als die letzteren. Auf der Kartoffel bildet sich ein dicker, saftiger Überzug, der anfangs farblos, später gelblich, „erbsenpüreeartig“, dann gelbbraun ist. Milch wird bei Züchtung im Brutschrank meist schon nach 24 Stunden zur Gerinnung gebracht. Lackmuskolke wird stark gerötet (Taf. 19, Fig. 3). In Bouillon- und Peptonlösung tritt eine starke gleichmäßige Trübung und Indolbildung ein; bei

längerem Wachstum kommt es meist zur Bildung eines Oberflächenhäutchens. In traubenzuckerhaltigen Nährböden erfolgt starke Gasbildung. *Ejkmann* und nach ihm *Thomann* u. a. haben nachgewiesen, daß Colibakterien, die aus dem Darne von Warmblütern stammen, bei 46°C Zucker vergären können, während die aus Kaltblütern gezüchteten Stämme diese Fähigkeit bei 46°C nicht besitzen, wohl aber bei niedrigeren Temperaturen. Auf Lackmusmilchzuckeragar wächst das *Bacterium coli* sehr charakteristisch: die Kolonien, die meist größer und üppiger sind, als diejenigen des Typhusbazillus, zersetzen den Milchzucker unter Säurebildung und erscheinen daher burgunder- oder himbeerrot auf blauem Grunde (s. Taf. 20, Fig. 2). Die gebildete Säure diffundiert allmählich in den Nährboden und färbt diesen auch in der Umgebung der Kolonien rot. Platten, auf denen die Colikolonien sehr dicht stehen, erscheinen daher im ganzen rot. Im Neutralrotagar tritt starke Gasbildung ein, zudem nimmt der Nährboden schon im Verlaufe der ersten 24 Stunden eine fluoreszierende Farbe an (s. Taf. 19, Fig. 6).

In der Gruppe des *Bacterium coli* spielen, wie die Untersuchungen der neuesten Zeit ergeben haben, **funktionelle Anpassungserscheinungen** eine große Rolle. Ein Beispiel hierfür bringen wir auf Taf. 23. Die hier in Frage kommenden Veränderungen, die zuerst *Massini*, *Burk* und *M. Neisser* beschrieben, hat man anfangs als Mutation gedeutet, weil die neu auftretenden Eigenschaften vererbbar sind. Nach der allgemein angenommenen Anschauung *Weismanns* können adaptiv erworbene Eigenschaften nicht vererbt werden, im Gegensatz zu den durch Mutation erworbenen. *Pringsheim* und *R. Müller* haben aber betont, daß eine Verallgemeinerung dieses für die Metazoen und deren geschlechtliche Vermehrung geltenden Gesetzes für die Bakterien nicht erlaubt ist. Nach *Pringsheim* ist die erbliche Fixierung der durch funktionelle Anpassung erworbenen Eigenschaften bei den Protisten sehr wohl möglich, „da im Gegensatz zur Trennung der somatischen von den durch äußere Einflüsse nur schwer zu verändernden Geschlechtszellen höherer Lebewesen bei der Teilungsvermehrung der Protisten ja Soma und Geschlechtszelle in eins zusammenfällt und das Tochterindividuum immer einen Teil, etwa die Hälfte, des Mutterindividuums in sich schließt“. Namentlich die Untersuchungen, die *Burri* mit einigen von Gras isolierten Colistämmen anstellte, zeigen, daß alle Zellen einer Kultur von diesen Coliarten durch äußere Einwirkungen zur Entwicklung neuer Fähigkeiten, mittelst deren sie sich den veränderten Bedingungen anpassen, gebracht werden können. Schüttelt man eine Rohrzucker nicht vergärende, sehr stark verdünnte Kultur (*Coli imperfectum*) in 1proz. Rohrzuckerlösung, so gewinnen in kurzer Zeit alle Zellen die Fähigkeit, Rohrzucker zu vergären, und vererben diese Eigenschaft. Die fortgezüchteten Kulturen vergären sogleich nach der Aussaat die Rohrzuckermedien. Die neu entstandene Varietät (*Coli perfectum*) hat sich in Anpassung an das neue Medium, dem sie im Vorleben noch nicht begegnet war, in bestimmter zweckdienlicher Richtung gebildet, indem sie die Fähigkeit zur Entwicklung eines spezifischen Fermentes erwarb. Hierdurch unterscheidet sich der Vorgang als adaptive Erscheinung von den fluktuierenden Varietäten *Darwins* und den *Vriesschen* Mutationen.

Die **Resistenz** des *Bacterium coli* gegen alle äußeren Einflüsse ist viel größer, als die des Typhusbazillus. Es hält sich, da es in bezug auf seine Nährsubstrate äußerst anspruchslos ist, lange Zeit in der Außenwelt und wird überall gefunden, wo menschliche oder tierische Dejekte verbreitet werden. So sind Colibazillen z. B. regelmäßig in der Erde gedüngter Felder nachweisbar. Wenn sie in größerer Zahl in einem Trinkwasser gefunden werden, ist damit eine Verunreinigung erwiesen, die auf das Eindringen von Fäkalien hinweist. Der Befund von *Bacterium coli* ist keine Seltenheit im Wasser schlecht gedeckter Brunnen, die Zuflüsse aus nahe gelegenen Düngerhaufen oder sonstigen Schmutzstätten erhalten. Im Gegensatz zum Typhusbazillus hält sich

Resistenz.

das *Bacterium coli* außerordentlich lange im Wasser und vermehrt sich auch in ihm, wenn die Temperatur genügend hoch ist, sodaß aus einem Colibefund keineswegs geschlossen werden darf, daß ein Brunnen oder Flußlauf kürzlich mit Fäkalien verunreinigt wurde.

*Tier-
pathogenität!*

Auf das Verhalten der Colibakterien im **Tierversuch** wollen wir nicht ausführlicher eingehen. Einerseits bestehen zwischen den einzelnen Varietäten in dieser Beziehung die größten Unterschiede, und andererseits sind die bedingten Wirkungen nicht besonders charakteristisch. Meerschweinchen kann man durch intraperitoneale Einverleibung von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{5}$ Öse Coliagarkultur töten. Es kommt zu einer Vermehrung der eingespritzten Bakterien, und die Tiere erliegen der Infektion unter den Erscheinungen der Peritonitis und unter Abfall der Körpertemperatur infolge Wirkung der in den Bazillenleibern enthaltenen Gifte. Nicht alle Colistämme haben aber die gleiche Virulenz für Meerschweinchen; es gibt auch völlig avirulente Kulturen. Bei Einverleibung genügend großer Mengen von Colibakterien in die Gewebe gelingt es fast bei allen Tieren, infektiöse Prozesse, sei es lokaler Natur oder Allgemeininfektionen, hervorzurufen.

Uns soll hier nunmehr die Bedeutung des *Bacterium coli* für den gesunden und kranken Menschen und seine pathogene Wirkung interessieren.

*Physio-
logische
Bedeutung.*

Im Darmkanal des gesunden Menschen spielen die Coliarten jedenfalls eine bedeutende Rolle. Durch ihre antagonistischen Wirkungen gegenüber den Fäulnisbakterien müssen sie als die wichtigsten Schutzmittel zur Einschränkung der Darmfäulnis gelten. Weiterhin beteiligen sie sich zweifellos an dem Abbau der im Darm vorhandenen Nahrungsmittel, namentlich der Cellulose (*Schloßmann*), denn sie vermögen Kohlehydrate und Eiweiß zu zersetzen. Auf die physiologischen Wirkungen wollen wir später (S. 409) noch etwas näher eingehen.

*Pathogenität
für den
Menschen.*

Die Beziehungen des *Bacterium coli* zu **Krankheitszuständen** des Menschen sind erst seit etwa 15 Jahren näher erforscht und richtig erkannt worden.

In den ersten Anfängen der Bakteriologie wurden bei einer großen Zahl von Krankheiten Colibakterien als Erreger angesprochen. Die Mehrzahl dieser Angaben hat allerdings der Kritik nicht lange standgehalten, namentlich mußten und müssen die an Leichenmaterial erhobenen Befunde mit größter Skepsis verwertet werden, weil wir wissen, daß post mortem, ja sogar schon während der Agone, eine Einwanderung des *Bacterium coli* in das Blut und in die Körperorgane stattfinden kann. Größere Klarheit erhoffte man später von der Serundiagnostik, als die Agglutinationskraft des Patientenserums gegenüber den mutmaßlichen Erregern geprüft wurde. Auch die Serumreaktion führt hier aber, wie die näheren Untersuchungen ergeben haben, sehr häufig zu Trugschlüssen, wenn nicht nach äußerst strengen Prinzipien und unter Heranziehung der unerläßlichen Kontrollen gearbeitet wird. Die einzelnen Varietäten und Stämme der großen Coligruppe verhalten sich gegenüber der Wirkung normaler und spezifischer Serumarten so äußerst verschieden, daß wir über diese Beziehungen bisher keinerlei bindende Gesetze aufstellen können. Vor allem ist ein positiver Ausfall der Agglutinationsprobe nicht beweisend für eine ursächliche Rolle des *Bacterium coli* bei einem Krankheitsprozeß. Der Rezeptorenapparat dieses Bakteriums ist außerordentlich verschiedenartig. Ein mit einem Stamm *A* hergestelltes Serum hat Agglutinationswirkung auf *A* und vielleicht auf einen Stamm *G* und *H*, nicht aber auf *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, selbst wenn alle Stämme aus einem und demselben Darm isoliert sind. Es muß mit Rücksicht auf die weitgehende Anpassungsfähigkeit des *Bacterium coli* und die bei ihm beobachteten Mutationserscheinungen noch untersucht werden, inwieweit die Agglutinationsrezeptoren der einzelnen Stämme konstant sind.

An dem Vorkommen von **echten Colibazillosen**, d. h. Krankheitsprozessen, die durch Infektion mit Colibakterien bedingt sind, ist nicht zu zweifeln. Ob es sich allerdings bei diesen als Krankheitserreger in Betracht kommenden Colistämmen um bestimmte Arten der großen Gruppe handelt, können wir nicht entscheiden, weil eine genauere Differenzierung weder mit Hilfe des Tierversuchs, noch durch die Immunitätsreaktionen in gleicher Weise gelingt, wie bei anderen pathogenen Mikroorganismen. Je nachdem es sich bei den einzelnen Krankheitsfällen um Colistämme handelt, die bereits früher als Saprophyten in dem erkrankten Organismus vegetierten und infolge irgendwelcher besonderen Umstände nun plötzlich pathogene Eigenschaften entfalteten, oder ob wir es mit Bakterien zu tun haben, die neu von außen eingedrungen sind — es wird sich dies allerdings nicht immer feststellen lassen —, unterscheidet man zwischen endogenen und exogenen Coliinfektionen.

Uns interessieren hier in erster Linie die endogenen Colibazillosen. Die Möglichkeit, daß die Colibakterien ihren gewöhnlichen Aufenthaltsort, den Darmtraktus, verlassen, und sich in anderen Höhlen oder Organen des Körpers ansiedeln, kann dadurch gegeben sein, daß infolge irgendwelcher Umstände die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabgesetzt ist. Solange die natürlichen Schutzmittel des Körpers ungeschwächt sind, solange namentlich die Epitheldecke des Darmes unversehrt ist und die den Körpergeweben innewohnenden normalen bakteriziden Kräfte nicht geschädigt sind, wird dies selten eintreten.

Wir sahen schon, daß postmortal und in der Agone die Colibazillen aus dem Darm in das Blut und die inneren Organe übertreten. Ebenso ist ein Eindringen in den Körper möglich im Verlaufe von akuten Darmkrankheiten, z. B. bei Cholera, Ruhr und Typhus, wenn die Darmwand stellenweise ihres Epithels entkleidet oder auch sonst krankhaft verändert ist. Wir finden bei diesen Krankheiten **sekundäre Coliinvansionen** gar nicht selten. Aber es bedarf nicht immer einer Epithelläsion; bei chronischen erschöpfenden Krankheiten kann, auch ohne daß ausgesprochene Darmerkrankungen vorausgingen, die Widerstandsfähigkeit des Organismus so herabgesetzt werden, daß durch Bakterien, die sonst unschädlich im Darm vegetieren, Autoinfektionen entstehen. Eine Hauptursache für die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Körpers sind Infektionskrankheiten. Aber auch bei diesen kommt es, worauf *v. Baumgarten* auf Grund vieljähriger Beobachtungen an Leichenmaterial wieder hingewiesen hat, meistens nur da zum Eindringen und zur Ansiedlung der Colibakterien, wo andere Mikroorganismen, vor allem die Eitererreger und Tuberkelbazillen, lokale Veränderungen — z. B. an der Darm- oder Blasenschleimhaut, im Nierenbecken, in der Gallenblase oder an den serösen Häuten — erzeugt haben.

Eine besonders hohe Virulenz brauchen übrigens jene Colistämme gar nicht immer zu haben; es ist vielfach festgestellt worden, daß die Pathogenität der als Erreger von Krankheitszuständen anzusehenden Colibazillen im Tierversuch keineswegs bedeutend war. Wenn man nun auch gerade hier bei der Verwertung der Tierversuchsergebnisse für die Pathologie des Menschen besonders vorsichtig sein muß, so liegt doch keinerlei Veranlassung vor, eine besondere Virulenzsteigerung der krankheitserregenden Colibakterien anzunehmen. Eine weit größere Rolle spielt

jedenfalls das Verhalten des Körpers gegenüber den eindringenden Mikroorganismen. Die Colibazillozen verlaufen ja auch im allgemeinen — wenn es auch schwere und tödlich endende Fälle gibt — nicht unter so stürmischen Erscheinungen, wie wir dies bei den durch hochvirulente Erreger bedingten Infektionen sonst zu sehen pflegen, sondern bedingen meist langdauernde, mehr subakute, typhusähnliche Krankheitszustände, deren Allgemeinsymptome sich durch die schädigende Einwirkung der Stoffwechselprodukte und der beim Zerfall freiwerdenden giftigen Leibessubstanz der Colibakterien vollauf erklären lassen. Die Colibakterien siedeln sich, wenn sie mit dem Blute verschleppt werden, vorzugsweise in solchen Höhlen oder Organen des Körpers an, die ihnen für ihre Weiterentwicklung besonders günstige Bedingungen bieten, d. h. deren Säfte und Sekrete für sie nicht bakterizid wirken. Sie rufen hier Entzündungen hervor.

Von den **Coliinfektionen der Harnwege** ist die Colizystitis (siehe Taf. 24, Fig. 1) die häufigste und wichtigste. Sie ist allerdings nur selten auf Einschleppung der Colibazillen durch die Blutbahn zurückzuführen, sondern die Erreger werden in der bei weitem größten Mehrzahl der Fälle von außen durch die Urethra, an deren Mündung sie auch beim Gesunden fast regelmäßig anzutreffen sind, eingeführt. Hierher gehören die Blasenentzündungen, die sich an Katheterismus anschließen. Das häufigere Vorkommen der Colizystitis beim weiblichen Geschlecht läßt sich dadurch leicht erklären, daß die weibliche Harnröhrenmündung wegen der größeren Nähe zum After leichter mit Colibakterien in Berührung kommt und zudem infolge ihrer Kürze leichter von ihnen durchwandert wird, als die männliche.

In den Anfangsstadien verläuft die Erkrankung fast symptomlos; erst wenn es zu einer stärkeren Vermehrung und Wucherung der Bakterien auf der Blasenschleimhaut gekommen ist, stellen sich Harndrang, Schmerzen in der Blasengegend und leichte Fieberbewegungen ein. Diese Zustände können sich monatelang hinziehen, ohne daß es zu einer weiteren Verbreitung der Erreger kommt. Nicht selten dehnt sich die Erkrankung aber aufwärts durch die Harnleiter bis in das Nierenbecken aus, und wenn die Colibazillen von dort durch die Harnkanälchen in die Niere eindringen, dann entsteht das Krankheitsbild der suppurativen Nephritis.

In selteneren Fällen kommt es zu Infektionen der Harnwege auf dem umgekehrten Wege, wenn Colibakterien von der Blutbahn aus durch die Niere ausgeschieden werden. Es kann sich dann an die Nephritis deszendierend eine Erkrankung des Nierenbeckens und weiter eine Zystitis anschließen. Schließlich ist noch eine dritte Möglichkeit für die Entstehung einer Colizystitis gegeben, nämlich die Einwanderung der Erreger direkt von den der Blase anliegenden Dickdarmteilen aus durch die Darm- und Blasenwand. Die sich nicht selten an Mastdarmoperationen und an entzündliche Darmkatarrhe und Mastdarm-Scheidenfisteln anschließenden Blasenentzündungen werden vielfach auf diese Weise zu erklären sein.

Abgesehen von den Harnwegen wird das *Bacterium coli commune* als Entzündungserreger am häufigsten in den **Gallenwegen** angetroffen. Während unter normalen Verhältnissen der Inhalt der Gallenblase, hauptsächlich wohl wegen der zum Darne hinführenden Strömung, meist steril befunden wird, dringen bei Gallenstauung, wie auch experimentell nachgewiesen ist, leicht Bakterien des Darmkanals, in erster Linie Colibazillen, in die Gallenblase vor. Es kommt hier anscheinend häufiger, als man früher annahm, zu einer länger dauernden

Ansiedlung dieser Mikroorganismen, die in der Galle einen guten Nährboden finden, und infolgedessen zu einem Katarrh. Die Bedeutung der Colibakterien für die Entstehung der Gallenblasenkrankheiten wird in letzter Zeit immer mehr gewürdigt. Man nimmt heute allgemein an, daß der zur Steinbildung führende Katarrh der Gallenblasenschleimhaut in erster Linie durch die Invasion von Colibazillen bedingt wird. Auch die sich an Gallenblasenaffektionen vielfach anschließenden Fälle von Ikterus sind in ihrer Mehrzahl auf Coliinfektionen zurückzuführen. Wir haben bereits bei der Besprechung des Abdominaltyphus darauf hingewiesen, daß der positive Ausfall der *Gruber-Widalschen* Reaktion bei Ikterischen meist wohl durch das Bestehen von Colibazillozen zu erklären ist.

Weiterhin ist das *Bacterium coli* nicht selten die Ursache für die Entstehung der **Peritonitis suppurativa**. Bei Bauchfellentzündungen, die sich an Darmperforationen anschließen, werden Colibazillen regelmäßig in dem krankhaft veränderten Exsudat gefunden, wenn auch meist mit anderen Bakterien vermischt; aber auch in solchen Fällen, die — ohne daß eine Darmperforation vorliegt — im Gefolge der mannigfachsten Erkrankungen der Unterleibsorgane, in erster Linie der Därme auftreten, ist das *Bacterium coli* häufig als der Erreger der Entzündung anzusehen. Es dringt hier offenbar infolge lokaler Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit, z. B. bei eingeklemmten Hernien, durch die Darmwand hindurch und bewirkt, je nach den vorliegenden Verhältnissen, entweder akute oder mehr chronische, diffuse oder zirkumskripte Entzündungsherde. Auch bei Tieren lassen sich experimentell durch Reinkulturen von Colibakterien diese Krankheitszustände erzeugen.

Daß das *Bacterium coli* auch sonst selbständig Eiterungen erregen kann, ist nicht zu bezweifeln. Namentlich sind es **periurethritische, perimetritische und ähnliche Abszesse**, bei denen es mehrfach in Reinkultur gefunden wurde. Es spielt auch hier die Nähe des Darmes eine nicht unwesentliche Rolle. Immerhin können aber auch in Organen und Körpergegenden, die weit von der Bauchhöhle entfernt liegen, gelegentlich Eiterungen durch Colibazillen verursacht werden.

Unter besonderen Umständen kommt es auch zu einer Vermehrung der Colibazillen im Blut. Das ist nicht selten der Fall, wenn Coliinfektionen in irgendwelchen Organen längere Zeit bestanden haben bei Menschen, deren Widerstandskraft allmählich gebrochen ist (Diabetes, Amyloidentartung usw.). Die „**Coliseptikämien**“ bilden hier also das Endstadium langwieriger Erkrankungen, bei denen der Körper völlig seiner antibakteriellen Kräfte beraubt ist. Wenn hierfür, wie es vielfach geschieht, der Name „Septikämie“ gebraucht wird, sollte man sich stets darüber klar sein, daß diese Septikämien eigentlich nur sekundär, d. h. auf dem Boden von anderen Infektionen oder Intoxikationen möglich sind. Als Beispiel kann das sog. Cholera-typhoid gelten, bei dem das *Bacterium coli* sich massenhaft in der seines Epithels beraubten Darmwand ansiedelt und in den schon vergifteten Organismus vorzudringen vermag. Ist es aber erst einmal zur Vermehrung des *Bacterium coli* im Blute gekommen, dann rufen die *Bacterium coli*-Septikämien die gleichen Erscheinungen hervor, wie die durch andere Bakterien verursachten Septikämien, und werden klinisch wegen der durch das Grundleiden bedingten schweren Erscheinungen meist

nicht erkannt. Eine sichere Diagnose kann hier nur durch die bakteriologische Untersuchung des Blutes gestellt werden. Neuerdings nimmt man an, daß Coliseptikämien besonders häufig bei Säuglingen sekundär den letalen Ausgang der infektiösen Darmkatarrhe, die primär eine andere Ursache haben, bedingen. Man hat bei verschiedenen Epidemien derartiger Krankheiten, die schnell und unter eigenartigen Erscheinungen (Ikterus, Zyanose, kein Fieber) zum Tode führten, in allen inneren Organen Colibazillen gefunden.

Über die Bedeutung, die den Colibakterien für die Entstehung von **Darmkatarrhen** und **Diarrhöen** zuzuschreiben ist, gehen die Ansichten der Autoren noch weit auseinander. Früher überschätzte man diese Bedeutung ungemein und hielt die gewöhnlichen Coliarten für die Erreger der Säuglings-Darmkatarrhe und der als Cholera nostras bezeichneten Erkrankungen. Heute sind wir in derartigen Urteilen vorsichtiger, wenigstens was die pathogene Bedeutung des normalen Darm-Colibakteriums anbelangt. Daß coliähnliche Bakterien alle möglichen Formen von Darmkrankheiten erzeugen können, darüber kann kein Zweifel bestehen. Wir wissen dies nicht nur durch das Studium verschiedener Tierseuchen, die ihren Sitz hauptsächlich in dem Verdauungstraktus haben (Kälberruhr, Schweinecholera, Darmdiphtherie der Kaninchen, Enteritis der Kälber usw.), sondern haben ja auch in der menschlichen Pathologie genug Beispiele in den Paratyphusbazillen, den Ruhrbazillen des Typus *Flexner*, in verschiedenen Fleischvergiftungsbakterien usw., die ja sämtlich der Gruppe der Coli- bzw. coliähnlichen Bakterien sehr nahe stehen, wenngleich wir in der Lage sind, sie durch eine ganze Anzahl Methoden vom *Bacterium coli* zu differenzieren. Je mehr wir aber innerhalb dieser Familie differenzieren lernen und die einzelnen Arten jener Krankheitserreger oder kleinere Gruppen von ihnen als besondere Spezies charakterisieren können, desto mehr schrumpft die Zahl der auf gewöhnliche Colibakterien zurückzuführenden Darmerkrankungen zusammen.

Unter denjenigen Infektionen, die bis vor kurzem dem *Bacterium coli* zur Last gelegt wurden, spielt wohl die bedeutendste Rolle die als Colicocolitis, Colitis contagiosa oder Enteritis follicularis bezeichnete Krankheit, die in Form kleinerer Epidemien aufzutreten und meist das Kindesalter zu befallen pflegt. Wie wir bei der Besprechung der Bazillenruhr gesehen haben, ist diese Infektion, die klinisch und epidemiologisch durchaus ruhrähnlich verläuft, nach neueren Untersuchungen der Ruhr zuzurechnen, und zwar gehört ihr Erreger zum Typus *Flexner* der Ruhrbazillen. Auch hier hat die Serodiagnostik die nähere Bestimmung der „coliähnlichen“ Erreger ermöglicht, und so werden wir mit dem Fortschritt unserer Erkenntnisse wohl auch weitere der als Erreger spezifischer Darmerkrankungen angesehenen Colibakterien von dem typischen *Bacterium coli commune* abtrennen können.

Über Darmbakterien.

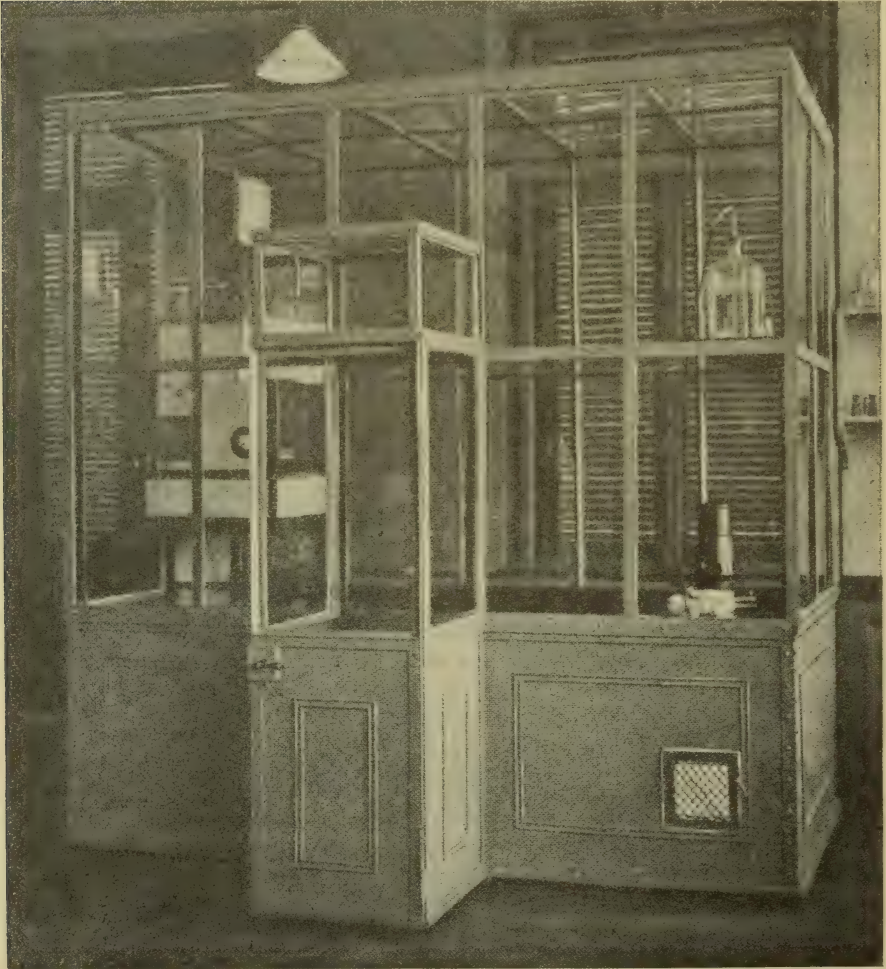
So befriedigend und bis zu einem gewissen Grade vollständig unsere Kenntnisse über das Vorkommen pathogener Bakterien und die

damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen und pathologischen Veränderungen des Darmes sind, so lückenhaft sind sie im allgemeinen mit Bezug auf die **Bedeutung der Darmbakterien in der Physiologie der Ernährung und Verdauung**. Unbestritten ist wohl die Tatsache, daß den Bakterien im normalen Darm, vor allen Dingen auch in dessen unteren Abschnitten, eine ganz besondere physiologische Aufgabe zufällt. *Schottelius*, der sich große Verdienste um das richtige Verständnis der physiologischen Bedeutung der Darmbakterien erworben hat, stellt sogar die Behauptung auf: „Kein Problem der Ernährungsfrage hat eine größere praktische Bedeutung, als das über die Anteilnahme der Darmbakterien an den Vorgängen der Ernährung.“ Wenn man bedenkt, daß fast alle Tierarten, auch die niederen und niedersten, ebenso wie der Mensch stets Mikroorganismen im Darm beherbergen, meist sogar in ungeheurer Menge, so wird man der Bakterienflora des Darmes einen Einfluß auf die im Darmkanal befindlichen Nahrungsstoffe und damit auch auf die Ernährung der Tiere und des Menschen wohl zuerkennen müssen. An der weitgehenden allgemeinen Gültigkeit dieser Behauptung wird auch durch die Feststellung von *Metschnikoff* nichts geändert, daß es einige niedere Tierarten (z. B. Skorpione, Larven von Milbenarten und Eingeweidewürmer) gibt, deren Darm frei von Bakterien ist. Es wäre hier nur zu untersuchen, ob nicht andere Einzellige die Bakterien ausnahmsweise ersetzen können. Seit unvordenklichen Zeiten hat diese „Symbiose“ zwischen Mensch und Bakterien bestanden. Schon *Louis Pasteur* hat im Jahre 1885 auf diesen Zusammenhang zwischen Ernährung und Darmbakterien besonders hingewiesen und zuerst die Anschauung präzisiert, daß die Bakterien des Darmes für die Ernährung der höheren Tiere unbedingt notwendig sind. Zwischen Darmflora und Organismus der höheren Tiere und des Menschen hat sich eine gegenseitige Anpassung im Laufe der Jahrtausende vollzogen. Beim gesunden Tiere und Menschen besteht ein Zustand des Gleichgewichtes zwischen Körperzellen und Darmbakterien. Störungen dieses Gleichgewichtes aber können zu Störungen der Verdauungsvorgänge und dadurch zur Krankheit des Organismus führen.

Nuttall und *Thierfelder* haben allerdings durch außerordentlich mühselige und zielbewußte Experimente an durch Kaiserschnitt geborenen sterilen Meerschweinchen gezeigt, daß die Tiere 10 Tage lang die Nahrung in einem sterilen Darmkanal assimilieren und an Gewicht zunehmen. Es wurde hierdurch die *Neckische* Behauptung widerlegt, daß die Verdauungssäfte der Darmdrüsen allein ohne Hilfe der Bakterien nicht imstande seien, die Nahrungsmittel im Darmkanal resorbierbar zu machen. Die wissenschaftlich so außerordentlich wertvollen Versuchsergebnisse von *Nuttall* und *Thierfelder* dürfen aber, wie die von *Schottelius* an Hühnchen ausgeführten klassischen Untersuchungen beweisen, nicht verallgemeinert werden. *Schottelius* ernährte steril entwickelte Hühnchen, die soeben dem Ei entschlüpft waren, mit steriler Nahrung in einem besonders konstruierten Raume, der keimfrei gemacht und durch sehr ingenieuse Vorrichtungen keimfrei gehalten wurde (Fig. 70). Die Hühnchen fraßen und tranken, ohne daß trotz genügender Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr eine Gewichtszunahme erfolgte, während die aus den unter gleichen Bedingungen ausgebrüteten Eiern ausgeschlüpften Kontrolltiere, die mit gewöhnlicher, bakterienhaltiger Nahrung gefüttert wurden, an Gewicht zunahmen. *Schottelius* konnte Hühnchen bis zu 30 Tagen, also erheblich länger, als es *Nuttall* und *Thierfelder* mit Meerschweinchen gelang, steril ernähren. Nur dann, wenn die zahlreichen bakteriologischen Untersuchungen eine völlige Sterilität des Darminhaltes und der Organe der Tiere ergeben hatten, wurde das Versuchsergebnis als beweisend angesehen. Es zeigte sich, daß Tiere, deren Darmkanal keine Mikroorganismen enthält, in der Ernährung ganz gewaltig zurückbleiben. Solche Tiere mit sterilem Darm-

kanal sind merkwürdigerweise nicht imstande, das Nahrungseiweiß in genügender Weise zu assimilieren. *Schottelius* zeigte ferner durch Fütterungsversuche mit Reinkulturen bei den steril ausgebrüteten Hühnchen, daß nicht beliebige Bakterien in dem Darmkanal physiologische Funktionen bei der Ernährung ausüben, sondern ganz bestimmte Arten, die in jedem gesunden Hühnerdarm anzutreffen sind. Ana-

Fig. 70.



Keimdichter Raum zur Aufzucht der steril gewonnenen Hühnchen nach *Schottelius*.

loge Versuche sind mit Pflanzen angestellt worden, die einesteils in steriler Erde, anderenteils in Bakterien-(Knöllchenbakterien-)haltiger gezüchtet wurden (s. Fig. 71 u. 72). Die Anschauungen von *Schottelius* haben scharfen Widerspruch bei *Metschnikoff* und seinen Schülern, namentlich bei *Cohendy*, erfahren. *Schottelius* hat aber so wichtige Einwände gegen die Versuchsanordnung und die Beurteilung der Versuchsergebnisse der genannten Autoren erhoben, daß man bis auf weiteres die Behauptungen von *Metschnikoff* nicht als richtig anerkennen kann.

Aus diesen Experimenten erhellt also, daß die Bakterien für die zweckentsprechende Ausnutzung der Nahrung unentbehrlich sind, und es ist wohl anzunehmen, daß die großen Bakterienmengen, die bei allen Tierarten und beim Menschen im Darmtrakt vorhanden sind, den normalen Ablauf der Verdauungs- und Ernährungsvorgänge mit bedingen. Die Fermente der Bakterien sind offenbar neben

Fig. 71.



Pflanze, in gewöhnlicher Erde aufgezogen, mit Knöllchenbakterien an den Wurzeln.

den Verdauungssäften dazu notwendig, daß das mit der Nahrung eingeführte Eiweiß seiner Arteigenschaft entkleidet und assimilierbar gemacht wird. Außerdem fallen den zahlreichen aëroben und anaëroben Bakterienarten, Hefezellen und Spirillen wahrscheinlich noch zwei andere für die Ernährung wichtige Aufgaben zu: erstens Stoffe zu erzeugen, die Peristaltik auslösen, und zweitens Gase zu bilden, welche die Fortbewegung der Ingesta durch die Peristaltik unterstützen.

Man kann die Annahme nicht von der Hand weisen, daß auch in der Pathologie der Verdauung und Ernährung die gewaltigen Mengen von Mikroorganismen, die namentlich in den Kotmassen des Dickdarms in ununterbrochener, rascher Vermehrung begriffen sind, nicht ohne Bedeutung sein werden. So sind abnorme Zersetzungen des Darminhalts, wie sie bei verschiedenen Erkrankungen des Magens, des Darmes oder der Bauchdrüsen auftreten, bekanntlich

Fig. 72.



Pflanze, in steriler Erde aufgezogen, von gleichem Alter wie die in Fig. 71 wiedergegebene.

auf die Tätigkeit von Mikroorganismen zurückzuführen. Die von den verschiedenen Mikroorganismen erzeugten Fermente und Enzyme spielen beim Ablauf der Verdauungsvorgänge — das haben die neueren Untersuchungen über die Magen- und Darmverdauung ergeben — eine gegenüber der Tätigkeit der von den Drüsen des Verdauungsrohres gelieferten Verdauungsenzyme früher vielfach nicht genügend gewürdigte Rolle. Aber auch die Gifte, die von den Darmbakterien namentlich bei Störung des normalen Ablaufs der Verdauung geliefert werden und zur sogenannten Auto-Intoxikation führen können, verdienen Berücksichtigung.

So allgemein diese Tatsachen heute wohl anerkannt sind, so wenig wissen wir bisher über die Einzelheiten der Vorgänge, die sich bei der Verdauung im normalen oder kranken Darm als Folge der Bakterienwirkung abspielen. Die Flora des Darmes und der

Fäzes ist nach manchen Richtungen ja allerdings schon eingehend studiert worden. So sind, seitdem die Kochsche Methodik für die bakteriologische Untersuchung der Fäzes in ausgedehnterem Maße angewandt wird, namentlich die in Gelatine und auf Agarplatten aerob wachsenden Kotbakterien ziemlich genau untersucht und beschrieben worden. Es hat sich dabei gezeigt, daß gewisse Arten von Mikroorganismen bei jedem Menschen in den Stuhlentleerungen enthalten sind. Dazu gehören vor allen Dingen die Bakterien aus der Gruppe des *Bacterium coli* und des

Bacterium lactis aërogenes. Seit *Escherich* und *Bienstock* zuerst das konstante Vorkommen dieser beiden Mikroorganismen gezeigt hatten, sind in zahlreichen Untersuchungen die gleichen Befunde erhoben worden. Während bei vielen Menschen das *Bacterium coli* in Reinkultur oder gemischt mit dem *Bacterium lactis aërogenes* als einzige aërob wachsende Bakterienart vorkommt, finden sich bei anderen in noch größerer Menge Kokken, Sarzinen und Hefen in aëroben Kulturen. Inwieweit das Vorwiegen von *Bacterium lactis aërogenes*, von Kokken, Hefezellen oder einigen anderen Bakterienarten, z. B. von *Bacterium subtilis* und *Bacterium proteus*, neben dem bei gesunden Menschen stets dominanten *Bacterium coli*

Fig. 73.



Ausstrichpräparat aus Fäzes.

mit der Art der Ernährung oder den Ursachen, die in der Tätigkeit der Verdauungsorgane zu suchen sind, in Zusammenhang steht, ist noch nicht geklärt. Wie viele morphologisch differente Mikroorganismen in normalen Fäzes schon mikroskopisch nachweisbar sind, zeigen z. B. Fig. 73 und Taf. 24, Fig. 2.

Auf Grund eingehender Studien über klinische und experimentelle Darmfäulnis hat *Rodella* neuerdings darauf hingewiesen, daß es nicht angängig ist, bei der Suche nach pathogenen Darmbakterien ausschließlich die Gruppe der *Gram*-negativen Bazillen zu berücksichtigen, wie dies bisher überall geschah, sondern daß auch die Wirkungen der *Gram*-positiven Flora, die bisher wenig bekannt seien, bei den infektiösen Darmkrankheiten von großer Bedeutung seien. Durch Tierversuche mit pasteurisiertem Stuhl von Darmkranken ließ sich die Wichtigkeit der sporogenen Stuhlbazillen erweisen. Es liegt hier für die experimentelle Forschung jedenfalls noch ein weites und für die Pathologie fruchtbares Arbeitsfeld vor.

Weit wichtiger als die bei Luftzutritt wachsenden Arten scheinen für die Physiologie und Pathologie der Verdauung die anaërob wachsenden Bakterien zu sein. Schon ältere Arbeiten von *Tissier*, *Achalmé*, später von *Graßberger* und *Schattenfroh* wiesen darauf hin, daß ein antagonistisches Verhältnis zwischen dem Wachstum aërober Bakterien und demjenigen anaërober Mikroorganismen im Darme besteht. Die hier in Frage kommenden anaëroben Keime sind vor allen Dingen Bakterien aus der Gruppe der Buttersäurebazillen und der peptonisierenden Bakterien von *Flügge*. Aber neben diesen Arten kommen auch sporenhaltige Bazillen vor, die den Gasphegmonebazillen und dem Erreger des malignen Ödems außerordentlich nahe stehen oder mit ihnen identisch sind. *Passini* hat in einer wertvollen Arbeit die Frage nach der Bedeutung der anaëroben Bakterien für die Physiologie der Verdauung weiter studiert. Er hat zahlreiche Fäzesproben, namentlich von Kindern, mittelst des Züchtungsverfahrens auf die genannten, bei Luftabschluß wachsenden Keime untersucht und sie meist in großer Menge in allen Proben gefunden, sodaß man wohl mit einem konstanten Vorkommen dieser Bakterienspezies rechnen kann. Besonders wichtig für die Ernährungsfrage ist die Erfahrung, daß diese Anaërobier instande sind, das Eiweiß abzubauen. Sie entziehen dabei dem Eiweiß die spezifischen Arteigenschaften. Diese wichtige Tatsache konnte *Passini* unter Zuhilfenahme der spezifischen Eiweißpräzipitine nachweisen. Das dem Organismus artfremde Eiweiß wird also seiner für den Konsumenten toxischen Eigenschaften beraubt und dadurch leichter assimilierbar gemacht. Wenn man bedenkt, daß die anaëroben Bakterien schätzungsweise über 50% der im Dickdarm überhaupt vorhandenen Keime ausmachen, so wird ohne weiteres klar, wie wichtig ein näheres Studium der Wirkungsweise dieser Keime unter normalen und pathologischen Verhältnissen der Verdauung und des Stoffwechsels ist. Denn man muß bedenken, daß diese Keime, wie das von verschiedenen Seiten nachgewiesen ist, mittelst außerordentlich intensiv wirkender Enzyme oder Fermente ihre Tätigkeit entfalten.

Die Anaërobier sind in demselben Maße, wie die aëroben Darmbakterien, unter ihnen namentlich das *Bacterium coli*, der Anpassung an die verschiedensten Nährsubstrate fähig und weisen gleichfalls weitgehende funktionelle Anpassungserscheinungen auf. Die Bildung von Spielarten mit vererbbaaren Eigenschaften ist damit in Zusammenhang zu bringen. Ein experimentelles Studium dieser Frage bietet nach den mit anderen Anaërobiern gewonnenen Erfahrungen Aussicht auf Erfolg. Hinweise auf die Bildung von adaptiv entstandenen Coliarten mit neuen konstanten, vererbbaaren Eigenschaften und auf die Anpassungserscheinungen anderer Protisten, z. B. der Trypanosomen, können für solche namentlich dem Verständnis der Physiologie der Verdauung, der Ausnutzung der verschiedensten Nahrungsmittel seitens des Körpers dienenden Forschungen begleitend sein. Nur durch die adaptive Bildung solcher Spielarten, die sich sehr rasch und häufig vollziehen kann, läßt sich die Fähigkeit der saprophytischen Darmbakterien, insbesondere der sporentragenden Anaërobier erklären, die heterogensten Nahrungsstoffe abzubauen und sich in einem so wechselnden Medium, wie es der Darminhalt der Omnivoren manchmal darstellt, rasch zu vermehren.

Soweit die Mikroorganismen ihren Energiebedarf durch Zerlegung von Eiweiß oder dessen Spaltprodukten decken, führen sie eine hydrolytische Spaltung der Eiweißkörper in Albumosen und Peptone und aus diesen in immer kleinere Moleküle bis zu den Aminosäuren und Aminobasen herbei. den N-haltigen Bausteinen des Eiweißmoleküls. Während hierbei die Spaltpilze die von den Körperfermenten zu leistenden Aufgaben unterstützen, entziehen sie bei weiterer Zerlegung der Amide in Ammoniak und N-freie Verbindungen (Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe und Alkohole) dem Wirtsorganismus, für den diese Verbindungen relativ wertlos sind, Nahrung. Denn der tierische und menschliche Organismus kann nur bis zu einem beschränkten Maße das Ammoniak zur Synthese stickstoffhaltiger Verbindungen gebrauchen. Manche Darmbakterien bauen auch den S-haltigen Teil des Eiweißmoleküls bis zum H_2S , der unverwertbar ist, ab.

Andere Darmbakterien, namentlich die Anaerobier, zerlegen die Hexosen in Milchsäure, entziehen hierbei für ihre eigenen Lebensprozesse aber nur ganz geringe Mengen der Brennwärme des Zuckers (3—5%) dem Wirtsorganismus. Durch die Buttersäurebazillen wird der Zucker in Buttersäure, Wasserstoff und Kohlensäure zerlegt. Alle Mikroben, die neben dem Zucker auch die Polysaccharide (Stärke und Zellulose) zerlegen, bilden außer Kohlensäure, Wasserstoff und Methan flüchtige Fettsäuren der höheren und niederen Reihe. Die so gebildeten brennbaren Gase (HOCH_4) sind, wie *Zuntz* und *Oppenheimer* zeigten, dem Wirt verloren, da sie für ihn unangreifbar sind.

Findet eine zu starke Entwicklung von Ammoniak, Fettsäuren und Schwefelwasserstoff statt, so kommt es zu Reizungen der Darmschleimhaut mit mechanischer Schädigung des Darmes, die herbeigeführt wird durch zu starke Gasansammlung als Folge der Gärungsvorgänge.

In geringem Umfange beim Menschen, mehr bei manchen Tierarten findet eine Anpassung des Körpers an die massenhaft im Darm vorhandenen Gärungserreger dadurch statt, daß der Wirt sich gewöhnt, seine Verdauungssäfte zu sparen, indem er sich die Arbeit der Enzyme und Fermente der Mikroben zunutze macht. Die Entwicklung der diese Fermente liefernden Mikroben wird durch die anatomische Gliederung des Verdauungskanal, namentlich die Entwicklung von Ausbuchtungen begünstigt, in denen die Ingesta stagnieren können, ohne daß sie mit den Sekreten des Körpers in Berührung kämen. In solchen Teilen, z. B. dem Blinddarm, kommt es durch die Stagnation zur Entwicklung „bestimmter, der Beschaffenheit des Speisebreis angepaßter Spaltpilze, die durch ihre Gärung die Nahrungsstoffe spalten und dadurch der Resorption entweder in demselben oder einem anderen Abschnitt des Darmes zugänglich machen“ (*Zuntz*). Hierher gehören auch die in den Vormägen der Wiederkäuer zu beobachtenden Gärungsvorgänge, durch welche die Zellulose in CO_2 , Methan und die für das Tier wertvollen Fettsäuren zerlegt wird (*Zuntz*).

Es führt in das Gebiet der allgemeinen Pathologie der Hinweis, daß neben den auf die Darmingesta wirkenden Fermenten dem Bakterienwachstum auch Stoffe ihre Entstehung verdanken, die leicht löslich und, wenn in größerer Menge erzeugt, für den Gesamtorganismus toxisch sind. Der größte Teil dieser Bakteriengifte wird mit den Fäzes

ausgeschieden, nur ein ganz geringer Bruchteil wird vom gesunden Dickdarm aus resorbiert. Es müssen im gesunden Körper Bedingungen vorhanden sein, die den Übertritt dieser Gifte ins Blut nicht gestatten oder ihre Neutralisierung bewirken. Es ist vor allem *Metschnikoff*, der den Gedanken vertritt, daß vom Dickdarm aus eine dauernde Resorption solcher toxischer Substanzen vor sich geht. Obwohl die Grundlagen seiner Ansichten experimentell noch nicht genügend ausgebaut sind, können wir doch diese Auffassung nicht mit Still-schweigen übergehen. Nach *Metschnikoff* sollen die bei allzu reichlicher Eiweißernährung leicht eintretenden Fäulnisprozesse zur Bildung von toxischen Substanzen führen, die nach ihrer Resorption das Gefäßsystem schädigen.

Die toxischen Stoffe werden nach *Metschnikoff* die Ursache für das Altern dadurch, daß sie durch Reizung der Gefäßintima eine Entzündung und in deren Folge eine Verkalkung der Gefäßwand herbeiführen sollen. Von dieser Anschauung ausgehend empfiehlt nun *Metschnikoff*, dem Darmtraktus möglichst viel harmlose Bakterien zuzuführen, welche die Eiweißfäulnis hüten. Die Milchsäurebakterien sind die wichtigsten Antagonisten der Eiweißgärung und sollen deshalb in großen Mengen in Form von Milch, Kefir, Kumys usw. von den Menschen genossen werden, um das frühzeitige Altern zu verhindern. Wenngleich diese Ansichten *Metschnikoffs* zum Teil rein theoretischer oder spekulativer Natur sind und lediglich auf die Anregung ausgehen, versuchsweise die Ernährung vorwiegend mit Milch und Milchpräparaten oder Milchsäure-Fermenten (Yoghurt, Kefir) und pflanzlichen Präparaten einzuführen und die übermäßige Ernährung mit Fleisch zu beschränken, so beanspruchen sie doch sicher Beachtung, weil die fortschreitende Erkenntnis in der Pathologie zeigt, daß viele Krankheitserscheinungen des Organismus durch Autointoxikationen seitens des Darmes zu erklären sind.

Die Behauptungen *Metschnikoffs* haben viel Gegnerschaft erfahren und wegen ihrer vielfach zu wenig naturwissenschaftlich exakten Grundlagen auch verdient, aber sie haben wie ähnlich zu beurteilende Theorien doch ihren Wert für den Fortgang der Forschung und der Wissenschaft. Denn sie haben auf den Zusammenhang zwischen Ernährung, Darmfunktion und Allgemeinbefinden ein neues Licht geworfen. Die Behauptung, daß die Menge der Darmbakterien, die bei normalen höheren Tieren durchschnittlich gefunden wird, in umgekehrter Proportion zu deren Lebensdauer stehe, ist in dieser Allgemeinheit nicht haltbar. Sie weist viele Ausnahmen auf, die der Mensch selbst und auch Tiere, wie der Elefant, liefern. Es ist auch noch gar nicht bewiesen, daß der Bakteriengehalt erst sekundär infolge Beschaffenheit der Verdauungssäfte bei der einen Art physiologisch ein großer, bei der andern ein geringer ist.

Die Nützlichkeit einer möglichst großen, normal zusammengesetzten Bakterienflora für die höheren Lebewesen vertritt *Schottelius* auch auf Grund allgemeiner biologischer und bakteriologischer Anschauungen. Er weist ferner darauf hin, daß die normalen Darmbakterien pathogene Keime, die in den Darm gelangt sind, überwuchern oder vernichten und gleichzeitig den Körper gegen deren Wirkung durch Auslösung von Antikörperbildung festigen. In der Tat ist es höchst wahrscheinlich, daß schon die Überwucherung durch die normale Darmflora viele pathogene Keime im Darm an der Entfaltung infektiöser Eigenschaften verhindern kann. Das Vorhandensein von Antikörpern gegenüber den verschiedensten Mikroorganismen im Blute normaler Menschen spricht dafür, daß vielleicht durch die Resorption der Stoffwechselprodukte der Darmbakterien die Antikörper erzeugenden Zellen des Körpers dauernd in Übung erhalten bleiben.

Nissle stellte durch Untersuchungen an Gesunden und Kranken fest, daß die antagonistische Kraft der Colibazillen gegenüber den verschiedenen pathogenen Keimen, die im Darm vorkommen (Typhus-, Paratyphusbakterien), eine sehr ver-

schiedene ist. Er säte in Röhrchen mit Typhus- und Paratyphusbazillen verschiedene Coliarten ein und ermittelte dann durch Plattenversuche den „antagonistischen Index“. Durch vergleichende Untersuchungen wies er bei chronisch Darmkranken, Dauerausscheidern und Typhusträgern hauptsächlich Coliarten nach, die einen niedrigen Index hatten, d. h. die relativ geringe antagonistische Wirkung gegenüber den pathogenen Keimen hatten. Im Gegensatz dazu fand er bei Darmgesunden häufig stark antagonistisch wirkende Colistämme. Er empfiehlt auf Grund dieser Versuche die Verabreichung derartiger Kulturen in Kapseln zur Behandlung von chronisch Darmkranken und Bazillenträgern in der Annahme, daß durch die Ansiedlung starker Coliarten die Infektionserreger zum Verschwinden gebracht werden.“ Er hält auch eine Prophylaxe des Typhus und Paratyphus nach diesem Verfahren bei Gesunden für aussichtsreich. Diese theoretisch sehr bestechenden Anschauungen bedürfen allerdings noch weitgehender kritischer Prüfung. Es finden sich nämlich, wie *Schloßberger* im Georg Speyerhause in Frankfurt a. M. auf Grund größerer Untersuchungsreihen zeigte, nicht nur bei Darmgesunden häufig Coliarten mit sehr schwachem Index in großer Menge, sondern auch bei Darmkranken starke Coliarten, d. h. solche, die einen hohen Index haben. Die starke antagonistische Wirkung wird nur vorgetäuscht durch das raschere Wachstum. Deshalb sind noch Erfahrungen an einem großen Material nötig, bevor eine allgemeine Empfehlung der Anwendung dieser Ideen und der Verabreichung der Coliarten zur Therapie und Prophylaxe berechtigt ist.

Literatur.

- Escherich*, Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886.
- Küster*, Die Bedeutung der normalen Darmbakterien für den gesunden Menschen. Handb. d. pathogenen Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 6, 1913.
- Conradi und Bierast*, Bact. coli commune als Krankheitserreger. Ebenda.
- Nuttall und Thierfelder*, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 21 und 22.
- Schottelius*, Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. Arch. f. Hygiene, Bd. 34, 42, 67.
- Arnd*, Über die Durchgängigkeit der Darmwand eingeklemmter Brüche für Mikroorganismen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 13, 1893.
- Bienstock*, Über die Bakterien der Fäzes. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, 1884.
- Barlow*, Beiträge zur Ätiologie, Prophylaxis und Therapie der Zystitis. Arch. f. Dermatologie und Syphilis, 1893.
- Baginsky*, Zur Pathologie der Durchfallkrankheiten des kindlichen Alters. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 22, 1897.
- Birch-Hirschfeld*, Über das Eindringen von Darmbakterien in das Innere von Organen. Ziegler's Beiträge, Bd. 24, 1898.
- Bouchard*, Leçons sur les auto-intoxications. Paris 1887.
- Ficker*, Über die Wachstumsgeschwindigkeiten des *Bacterium coli commune*. Inaugural-Dissertation, Leipzig 1885.
- Fremelin*, Vergleichende Studien an *Bacterium coli* verschiedener Provenienz. Arch. f. Hygiene, Bd. 19, 1893.
- Garré*, Bakteriologische Untersuchungen des Bruchwassers eingeklemmter Hernien. Fortschr. d. Med., 1886.
- Gotschlich*, Allgemeine Morphologie und Biologie der Mikroorganismen. *Kolle-Wassermann's* Handbuch d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 1, 1912.
- Hammerl*, Über das Vorkommen des *Bacterium coli commune* im Flußwasser. Hyg. Rundschau, 1897. — Die Bakterien der menschlichen Fäzes nach Aufnahme von vegetabilischer und gemischter Nahrung. Zeitschr. f. Biol., Bd. 25, 1897.
- Hesse*, Über die gasförmigen Stoffwechselprodukte beim Wachstum der Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 15, 1893.
- Rabe*, *Bacterium coli* als Krankheitsursache bei Tieren. Berliner tierärztl. Wochenschrift, 1896.
- Petri und Maassen*, Weitere Beiträge zur H_2 S-Bildung aerober Bakterien. Arbeiten a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 9, 1893.

- Petruschky*, Bakterio-chemische Untersuchungen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889/90.
- Schmidt*, *Bacterium coli commune* als Krankheitserreger. *Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der pathol. Anatomie*, Bd. 1, 1896.
- Tavel*, Das *Bacterium coli commune* als pathogener Mikroorg. etc. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1889.
- Wyss*, *Bacterium coli commune* als pathogener Mikroorg. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk., 1889.
- Eijkman*, Die Gärungsprobe bei 46° als Hilfsmittel bei der Trinkwasseruntersuchung. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 37.
- Thomann*, Zum Nachweis des Bact. coli im Wasser mittelst der *Eijkmanschen* Methode. Hyg. Rundschau, 1907, Nr. 14.
- Metschnikoff*, Optimistische Weltanschauung. München, J. F. Lehmann, 1908.
- Pringsheim*, Weitere Untersuchungen über die sog. Mutation. Med. Klinik, 1911, Nr. 4. — Die Variabilität niederer Organismen. Eine deszendenztheoretische Studie. Berlin, Julius Springer, 1910.
- Burri*, Über scheinbar plötzliche Neuerwerbung eines bestimmten Gärungsvermögens durch Bakterien der Coligruppe. Zentralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 28.
- Rainer Müller*, Künstliche Erzeugung neuer vererbbarer Eigenschaften bei Bakterien. Münchener med. Wochenschr., 1909, Nr. 7.
- Nissle*, Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 39.
- Rodella*, Bericht über klinische und experimentelle Darmfäulnis. Arch. f. Verdauungskrankh., Bd. 23, H. 1, 1917.
-

21. VORLESUNG.

Pest.

Die Pest gehört zu denjenigen Krankheiten, die uns schon aus den ältesten Zeiten durch Beschreibungen unverkennbar geschildert worden sind. Sie war ursprünglich eine Seuche des Orients, hat aber von dort aus schon im Altertum die verschiedensten Länder verheerend heimgesucht. Dafür liegen geschichtliche Aufzeichnungen vor. Wie *Sticker* in der Darstellung der Pestgeschichte angibt, hat es sich bei der „Pest der Philister“ um Beulenpest gehandelt. Im ersten Buche Samuel wird das Auftreten der Krankheit zugleich mit Mäuseplagen geschildert. Bei Rufus von Ephesus ist die Rede von den „pestilentes bubones maxime letales et acuti, qui maxime circa Libyam et Aegyptum et Syriam observantur“. Die vielfach als Pest des Thukydides bezeichnete Seuche, die Athen so schwer heimsuchte, ist dagegen wohl keine Beulenpest, sondern Fleckfieber gewesen. Besonders bekannt und durch die ersten genaueren Schilderungen und epidemiologischen Beobachtungen wichtig wurde die große Epidemie, die unter Justinians Regierung (527—565) von Ägypten her das ganze römische Reich überzog, über Kleinasien und Konstantinopel namentlich auch Europa heimsuchte und nach den Überlieferungen der Geschichtsschreiber fast die Hälfte der Bewohner dahinraffte. Seit dieser Zeit hat die Pest Europa verschiedentlich heimgesucht. Sie hat sich schon damals, soweit sich dies jetzt noch feststellen läßt, hauptsächlich auf dem Seewege verbreitet und vorwiegend Küstenstädte befallen. Von den Epidemien des Mittelalters ist die ausgedehnteste diejenige gewesen, die unter dem Namen des „schwarzen Todes“ oder des „großen Sterbens“ im 14. Jahrhundert in ganz Europa ungeheuerer Opfer forderte. Nach Deutschland wurde die Pest damals anscheinend von der Südküste Frankreichs eingeschleppt. Sie ist in jener Epidemie sowohl als Drüsen- wie Lungenpest aufgetreten. In den folgenden Jahrhunderten, in denen es ebenfalls zu verschiedenen Ausbrüchen der Seuche in Europa kam, fing man schon an, durch energisch durchgeführte Abwehrmaßregeln eine größere Ausdehnung der Krankheit zu verhindern. Die Zahl der Ausbrüche nahm dann auch vom 17. Jahrhundert an ab, und die Epidemien wurden weniger heftig. Besonders günstig fiel für diese Abnahme allerdings der Umstand ins Gewicht, daß die Seuche nicht in dem Umfang wie bei früheren Epidemien als Lungenpest auftrat, sondern daß es sich meist um die weit weniger infektiöse Form der Drüsen-(Bubonen-)pest handelte. Die Abnahme der Lungenpest ist zweifellos den allmählichen Verbesserungen der allgemeinen hygienischen Verhältnisse in den Wohnungen zu danken.

Von der Mitte des 18. Jahrhunderts an ist Westeuropa von größeren Ausbrüchen der Seuche freigebieben. Aber dennoch ist auch für uns heute die Pest, seit ihrer erneuten Ausbreitung in Asien und Afrika von 1894 ab, keine gleichgültige Krankheit, sondern sie erfordert fortgesetzt die größte Aufmerksamkeit der Behörden. Der rege Welthandel, der die europäischen Häfen mit pestverseuchten Städten und Ländern verbindet — in erster Linie kommen hier Indien, Südamerika und Ägypten in Betracht — läßt die Einschleppung der Seuche stets befürchten, und wir haben ja auch in fast sämtlichen bedeutenderen Hafenstädten aller Erdteile im letzten Dezennium Pestfälle auftreten gesehen. Es gilt also, den eindringenden Feind möglichst frühzeitig zu erkennen; nur dann können die Abwehrmaßregeln, die wir zur Vermeidung einer epidemischen Ausbreitung der Pest anwenden, von Erfolg gekrönt sein.

Geschichtliches.

In Asien herrscht die Pest noch jetzt an den verschiedensten Punkten endemisch und epidemisch, namentlich in Süd-China und Indien, wo jährlich Hunderttausende ihr erliegen. Recht beredte Sprache reden die Zahlen der Pest-todesfälle in Indien:

1896 . . .	1 904	Todesfälle	1904 . . .	1 022 299	Todesfälle
1897 . . .	57 965	"	1905 . . .	950 863	"
1898 . . .	118 103	"	1906 . . .	932 181	"
1899 . . .	154 102	"	1907 . . .	1 180 473	"
1900 . . .	91 627	"	1908 . . .	149 420	"
1901 . . .	282 497	"	1909 . . .	165 850	"
1902 . . .	574 493	"	1910 . . .	462 000	"
1903 . . .	853 573	"			

Im Jahre 1911 kam es infolge Einschleppung des Infektionsstoffes über Süd-China zu einer ausgedehnten Lungenpestepidemie mit großer Mortalität in der Mandschurei.

Wenn auch bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts durch sehr gewissenhafte Beobachtungen die Anschauungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen — es sei vor allen Dingen an *Clot-Bey*, den Gründer der Medizin-schule in Kairo, erinnert — bis zu einem gewissen Grade geklärt waren, so konnte doch volle Klarheit über die Natur, Ursache und Verbreitung der Krankheit auf sicherer wissenschaftlicher Grundlage erst durch die bakteriologischen Methoden geschaffen werden.

Der Pest-
bazillus.
Morphologie

Der Pestbazillus wurde im Jahre 1894 von *Kitasato* und gleichzeitig und unabhängig von ihm von *Yersin* gelegentlich einer umfangreichen Epidemie in Hongkong entdeckt und ist seitdem bei allen Pestepidemien als der spezifische Erreger gefunden und anerkannt worden.

Der Pestbazillus ist ein kleines, plumpes Stäbchen, an beiden Enden abgerundet und an den Seitenflächen leicht gebuchtet. Er besitzt keine Geißeln und ist unbeweglich. Auch Sporen bildet er nicht. In Ausstrichpräparaten aus dem menschlichen oder tierischen Organismus zeigt er meist deutliche Polfärbung, d. h. er färbt sich an den beiden Polenden stärker als in der Mitte des Bakterienleibes (s. Taf. 25, Fig. 1). Diese färberische Eigentümlichkeit und seine Fähigkeit, Septikämien mit Blutungen zu erzeugen, charakterisiert ihn als zu der Gruppe der Erreger der sog. hämorrhagischen Septikämien gehörig. Der Pestbazillus nimmt alle basischen Anilinfarben leicht an, nach der *Gram*-schen Methode ist er nicht färbbar.

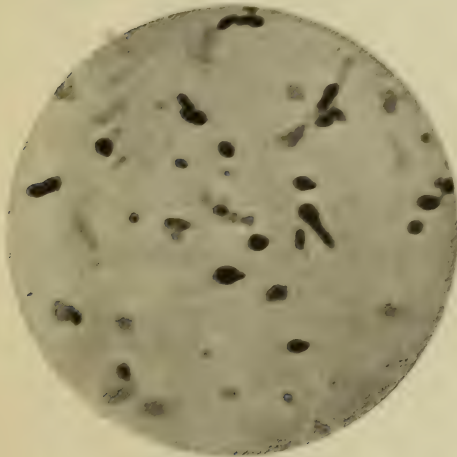
Am besten eignet sich zur Färbung eine analog der *Ziehlschen* Lösung zusammengesetzte Karbolmethylenblaulösung, die im Verhältnis von 1:10 verdünnt ist. Die in dünner Schicht ausgestrichenen Deckglaspräparate werden vor der Färbung am besten in Alkohol fixiert. Man beträufelt die Präparate für etwa $\frac{1}{2}$ Minute mit Alkohol absolutus und entfernt den letzteren durch schnelles Verdunstenlassen in der Nähe einer Flamme (*G. Sobernheim*). Auf diese Weise fixierte Präparate lassen die Polfärbung besonders deutlich erkennen. Auch die ganz kurze Einwirkung unverdünnter *Ziehl-Neelsen*scher Karbolfuchsinlösung mit darauffolgender reichlicher Wasserspülung gibt gute Bilder. *Gaffky* empfiehlt, Blut- und Organsaftpräparate vor der Färbung $\frac{1}{2}$ Minute mit $\frac{1}{3}$ proz. Essigsäure zu behandeln, dann gut zu spülen und zu trocknen.

Die Färbung der Pestbazillen in Schnitten bietet gewisse Schwierigkeiten. Als besonders empfehlenswert wird folgendes Verfahren angegeben: Die Schnitte kommen für 2 Stunden in ein alkalisches Eosin-Methylenblaugemisch von ähnlicher Zusammensetzung, wie es zur Chromatinfärbung verwendet wird (s. Anhang unter „Chromatinfärbungsverfahren“). Dann werden sie nach kurzem Abspülen in Wasser in einer äußerst stark verdünnten Essigsäurelösung (1 Öse Essigsäure auf 1 Petrischale Wasser) kurze Zeit differenziert, bis der rosa Eosinton erreicht ist. Nach abermaliger Wasserspülung und Entwässerung in 70proz. Alkohol erfolgt Aufhellung in Xylol und Einbettung in Zedernöl oder Kanadabalsam. Die Pestbazillen

leben sich in derart gefärbten Gehalten als dunkelviolette, zwischen deutlich polgefärbte Stäbchen sehr gut von dem rosa gefärbten Hintergrund ab.

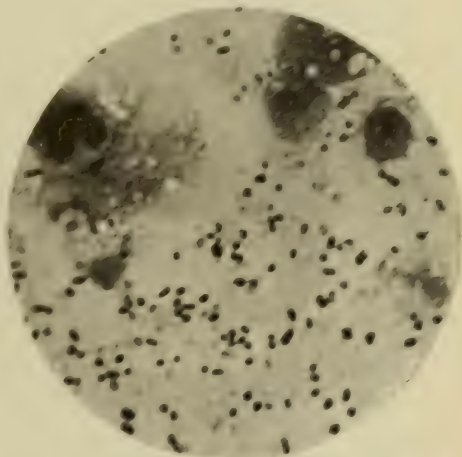
Der Pestbazillus bietet nun aber nicht immer die oben beschriebene Form des kurzen, plumpen, polgefärbten Stäbchens, er zeichnet sich vielmehr durch eine große Variabilität seiner Formen aus, die für ihn besonders charakteristisch ist, und die alle bisher bekannten, ihm im System nahestehenden Arten in gleichem Maße nicht anzuweisen haben. Nicht nur die Größenverhältnisse wechseln von kurz-ovalen Formen bis zu langen Stäbchen, es finden sich auch die verschiedenartigsten Gebilde, die an die ursprüngliche Form des Bazillus gar nicht mehr erinnern und Färbungen nur noch schwach annehmen. Keulenformen, bauchig aufgetriebene, fast runde, blasen- oder scheibenförmige, geigenbogenähnliche oder sogar hefezellenähnliche Gebilde wechseln miteinander ab (s. Taf. 25, Fig. 2 und Fig. 74 u. 75). Diese

Fig. 74



Isolationsformen des Pestbazillus nach 24stündigem Wachstum auf Agaragar

Fig. 75



Isoliationspräparat aus Bubone bei Rattenpest mit zahlreichen Isolationsformen

Bildungen sind als Involutionen- oder Degenerationsformen aufzufassen. Sie finden sich in Kulturen bei ungünstigen Wachstums- und Ernährungsbedingungen, sie finden sich aber auch im tierischen Organismus unter analogen Verhältnissen. In Leichen treten sie schon bald nach dem Tode auf und sind um so ausgeprägter, je älter die Leiche und je höher die Außentemperatur ist. Im lebenden Organismus beobachtet man sie häufig in den primären Bubonen, bevor diese eitrig eingeschmolzen werden. Diese Variabilität der Formen ist, wie gesagt, für den Pestbazillus besonders charakteristisch und kann differentialdiagnostisch bedeutungsvoll sein.

Die äußerste Schicht des Protoplasmas der Pestbazillen kann unter Umständen recht zäh-schleimig sein. So wird der Eindruck einer Kapsel hervorgerufen, die besonders deutlich bei Ausstrichen aus dem Peritonealexsudat von intraperitoneal infizierten Meerschweinchen zutage tritt.

Kulturelles
Verhalten.

Wenn wir uns nun mit dem **Verhalten des Pesterregers auf künstlichen Nährböden** beschäftigen, so ist zunächst zu bemerken, daß das Temperaturoptimum des Wachstums etwa zwischen 25 und 30° C liegt. Die Reaktion der Nährmedien muß neutral oder schwach alkalisch sein; die festen Nährböden müssen ferner einen ziemlich großen Feuchtigkeitsgehalt aufweisen. Die Pestbazillen sind in ausgesprochenem Maße Aërobier, da sie nur bei reichlichem Sauerstoff-Zutritt Vermehrung zeigen. Das Wachstum ist ein ziemlich langsames, namentlich bei den frisch aus Tier oder Mensch gezüchteten Kulturen.

Auf der Agarplatte entwickelten sich nach etwa 24 Stunden feinste, durchsichtige, mit bloßem Auge kaum wahrnehmbare Kolonien, die erst nach weiteren 24 Stunden eine für Pestkolonien charakteristische Beschaffenheit annehmen. Diese besteht in der Bildung einer ziemlich breiten, durchsichtigen, unregelmäßig ausgebuchteten Randzone um ein dunkleres, meist granuliertes Zentrum (Taf. 25, Fig. 3). Sowohl auf der Agarplatte wie auf der Oberfläche des Schrägagars neigt der Pestbazillus auch zur Bildung von Scheinfäden, in denen die einzelnen Glieder kaum zu erkennen sind. Typische bipolare ovale Formen sind im allgemeinen überhaupt auf allen künstlichen Nährböden seltener als im Körper des Menschen und der Tiere. Zuweilen kommen auch echte Verzweigungen in künstlichen Kulturen vor.

Auf Gelatine bieten wie auf Agar nur die Oberflächenkolonien charakteristische Merkmale; das Untersuchungsmaterial wird daher zweckmäßig auf der Oberfläche der fertig gegossenen und erstarrten Gelatineplatten verteilt. Eine Verflüssigung der Gelatine findet nicht statt. Die Kolonien werden hier bei 22° nach 2—3 Tagen sichtbar und haben zunächst eine graue, dann mehr gelbe Färbung. Die Gelatinekolonien zeigen die bereits beschriebene Randbildung nach etwa 3—4tägigem Wachstum. Wenn von frischen, 1—2tägigen Gelatineplatten, auf denen ein Wachstum makroskopisch noch gar nicht zu sehen ist, Klatschpräparate angefertigt werden, zeigt sich zuweilen eine sehr charakteristische Erscheinung: die Bazillen sind in langen, gewundenen Fadenschlingen angeordnet, die sich mit einem Drahtknäuel vergleichen lassen (Fig. 76).

In Bouillon wachsen die Pestbazillen langsam als krümeliger Bodensatz. Bei Vermeidung jeglicher Bewegung bildet sich auf der Oberfläche ein Vegetationshäutchen, von dem aus Ausläufer in die klar bleibende Kulturflüssigkeit hineinwuchern und sich mit den an dem Rand des Glases vom Bodensatz aus emporkriechenden Fortsätzen verbinden („stalaktitenförmiges“ Wachstum). Das Oberflächenwachstum in Bouillon wird begünstigt, wenn die letztere mit indifferenten Fetten überschichtet wird. Die in Bouillon gezüchteten Pestbazillen zeigen, ebenso wie die im Kondenswasser der Agarröhrchen gewachsenen, schöne Kettenbildung, durch die Streptokokken-Ketten vorgetäuscht werden können. Zusatz von Glycerin steigert das Wachstum nicht. Die Bouillon darf nur schwach alkalisch sein, da die Pestbazillen Alkali produzieren (Taf. 25, Fig. 4).

Die Strich- und Stichkulturen der Pestbazillen in Agar und Gelatine haben verhältnismäßig wenig Charakteristisches. Von dem Stichkanal gehen büschelförmige Ausläufer rings in den Nährboden hinein.

Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist das Verhalten der Pestbazillen auf Agar mit $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ % Kochsalzgehalt. Das Wachstum der Bazillen ist auf diesem Nährboden ein spärliches, aber sie bilden, wie *Hankin* und *Lehmann* fanden, schon nach 24 Stunden Involutionsformen, die Hefezellen gleichen oder bizarre Formen aufweisen und sich schlecht oder unregelmäßig färben. Verschiedene Forscher, so *Kossel*, *Matzschita*, *Zlatogoroff*, haben die Angaben von *Hankin* nachgeprüft und untersucht, ob andere, pestähnliche Bakterien sich auf Salzagar ebenso verhalten wie die Pestbazillen. Es ergab sich, daß ein Auftreten von Involutionsformen nach 24stündigem Wachstum auf Salzagar für Pest charakteristisch ist, da es bei anderen Bakterienarten fehlt.

Auch Blutserum und die Kartoffel sind geeignete Nährböden für die Züchtung des Pestbazillus, ohne daß sie jedoch besonders charak-

Fig. 76.



Klatschpräparat von junger Pestkolonie.

teristische Wuchsmerkmale darbieten. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht. In Lackmusmolke erfolgt nur sehr spärliches Wachstum; der Nährboden wird dabei infolge geringer Säurebildung leicht gerötet.

Die **Resistenz** der Pestbazillen außerhalb des Tierkörpers ist unter Umständen, wenn sie vor Austrocknung geschützt sind, eine ziemlich erhebliche. *Scholtz* fand in 4 Jahre alten Reinkulturen noch lebende Pestbazillen. Diese lange Lebensdauer wird allerdings nur bei niedriger Temperatur, die 20°C nicht überschreitet, beobachtet. *Rosenau* stellte bei systematischen Untersuchungen fest, daß sich die Bazillen in Reis 18 Tage, in Milch, Butter und Käse noch länger lebensfähig erhielten, ebenso im Wasser. In feuchter Gartenerde, an Bettzeug und Kleidern,

Resistenz.

die mit Eiter beschmutzt waren, konnten noch nach Monaten lebende Pestbazillen nachgewiesen werden. Die indische Pestkommission prüfte die Lebensfähigkeit der Pesterreger in den Eingeborenenhütten und stellte fest, daß sie auf dem Zementboden sich in der Regel nur 24 Stunden, auf der mit Kuhdung bedeckten Erde 48 Stunden hielten. Gegen Hitze und Kälte verhalten sie sich in Kulturen derart, daß bei Temperaturen unter 5° und oberhalb von 40°C kein Wachstum mehr erfolgt. Erhitzen auf 65° tötet sie innerhalb 1 Stunde ab. Vollkommene Austrocknung zerstört sie bei Körpertemperatur im Verlaufe weniger Stunden. Findet die Austrocknung aber langsam statt und bei niedriger Temperatur, oder ist sie keine vollkommene, so können die angetrockneten Pestbazillen relativ lange, über Wochen oder gar Monate am Leben bleiben.

Das Sonnenlicht übt eine ziemlich starke abtötende Wirkung auf Pestbakterien aus, wenn diese in dünner Schicht den Strahlen ausgesetzt sind. Trockene Hitze tötet die Bazillen erst bei höheren Temperaturen, vor allem, sobald vollkommene Austrocknung erzielt ist. Halbstündige Erwärmung leicht angetrockneter Bazillen auf 75°C genügt z. B. nicht, einstündige nicht immer, um die Pestbazillen abzutöten. Auch Desinfektionsmitteln gegenüber ist der Pestbazillus wenig resistent. Bei Einwirkung von 1proz. Karbolsäure sterben die Bakterien in 12 Minuten ab, in 1prom. Sublimatlösung nach wenigen Sekunden, in $\frac{1}{2}$ proz. Ätzkalk in 20 Minuten. Kalkmilch sterilisiert pestbazillenhaltige Fäzes in ungefähr 1—2 Stunden, wenn die Reaktion des Gemisches alkalisch ist. Besonders wirksam sind Mineralsäuren: 1prom. Salzsäure tötet den Pesterreger in einer halben Stunde, $\frac{1}{2}$ prom. Schwefelsäure in 5 Minuten ab. Auch in menschlichen Sekreten tritt bei Anwendung von Kochhitze (Sputum) oder von Säuren (Fäzes mit roher Schwefelsäure) sehr schnell Zerstörung ein. Bei Gegenwart von saprophytischen Bakterien erliegen die Pestbazillen in der Konkurrenz sehr rasch, besonders deswegen, weil sie außerhalb des tierischen Organismus nur sehr geringe Lebensenergie besitzen. Doch halten sich in faulenden Kadavern pestinfizierter Tiere die Pestbazillen oft relativ lange lebensfähig.

Bei chronischer Pest der Ratten und im Auswurf von Pestrekonvaleszenten können sich die Pestbazillen monatelang auch im lebenden Körperentwicklungsfähig und infektiös erhalten. Dagegen scheint im Gegensatz z. B. zu Diphtheriebazillen, Typhusbazillen etc. der Pestbazillus im Körper völlig gesunder Menschen oder Tiere nicht vegetieren zu können.

Toxin-
bildung.

Die Giftstoffe der Pestbazillen sind ebenso wie die des Cholera vibrio und des Typhusbazillus wesentlich an die Leibessubstanz der Bakterien gebunden (Endotoxine). Ein lösliches sezerniertes Pestgift ist bisher nicht gefunden worden. Wenn in keimfreien Filtraten älterer Pestbouillonkulturen Giftwirkungen nachweisbar sind, so handelt es sich hier nur um eine Auslaugung der Endotoxine, die beim Absterben der Bakterien in alten Kulturflüssigkeiten immer vor sich geht und die Existenz eines löslichen Toxins vortäuschen kann.

Virulenz.

Die Virulenz des Pesterregers ist sehr variabel. Auch bei Kulturen, die frisch aus dem an Pest erkrankten oder gestorbenen Menschen gezüchtet sind, findet man im Tierversuch auffallende Virulenzunterschiede.

Ferner wird häufig beobachtet, daß einzelne Stämme, ohne daß man Gründe dafür angeben könnte, nach wenigen Übertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verlieren. Es gibt in den Laboratorien Pestkulturen, die für die gebräuchlichsten Versuchstiere überhaupt keine Pathogenität mehr besitzen. Andere Stämme dagegen behalten ohne Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln lange Zeit annähernd ihre frühere Virulenz oder können sogar durch Tierpassagen noch virulenter gemacht werden. Am zuverlässigsten läßt sich die Virulenz der Pestkulturen erhalten, wenn sie in zugeschmolzenen Agarröhrchen vor Licht geschützt im Eisschrank aufbewahrt werden. Auf diese Weise lassen sich die Kulturen jahrelang ohne Umzüchtung ziemlich gut virulent erhalten. Die Prüfung der Virulenz erfolgt am besten an Meerschweinchen (Bauchhaut) oder an Ratten (Schwanzwurzelstich), nicht dagegen an Mäusen. Durch Tierpassagen findet, wie *Otto* feststellte, eine Steigerung der Virulenz für alle empfänglichen Tierarten statt.

Die **Tierpathogenität** des Pestbazillus ist eine ziemlich erhebliche. Spontan erkranken an Pest besonders Ratten und Mäuse, Eichhörnchen und Erdhörnchen (in Kalifornien) und die Tarabaganen (*Arctomys bobac*), eine Murmeltierart, die in Sibirien als Vertreter der Pest eine wichtige Rolle spielt. Außer diesen Nagetieren sind aber auch zahlreiche andere Tierarten für die Infektion empfänglich, z. B. Meer-schweinchen, Kaninchen, Wiesel, Ziesel, Fledermäuse.

*Tier-
pathogenität.*

Affen, sowohl Makaken, wie namentlich Semnophitheken, erkranken absolut sicher bei intraperitonealer Einverleibung selbst der kleinsten Kulturmengen und erliegen auch den anderen Infektionsmethoden (subkutane Impfung, Inhalationsmethode, Infektion per os usw.) regelmäßig. Katzen können an Fütterungspest erkranken, wenn sie pestinfizierte Ratten oder Mäuse fressen, und lassen sich auch experimentell leicht infizieren. Auch die zur Familie der Schleickatzen gehörigen Ichneumonratten sind subkutan und per os mit Pest zu infizieren. Hunde, Frettchen, Schweine dagegen gehören zu den pestunempfindlichen Tieren, ebenso Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde und Vögel. Kaltblüter sind experimentell nur zu infizieren, wenn sie bei höheren Temperaturen gehalten werden.

Für diagnostische Untersuchungen kommen in erster Linie Meerschweinchen und Ratten in Betracht. Das Meerschweinchen erliegt der subkutanen Einverleibung selbst der kleinsten Dosen virulenter Pestbazillen in wenigen Tagen. An der Infektionsstelle findet man ein hämorrhagisches Exsudat und in der Umgebung eine sulzig-ödematöse Durchtränkung der Gewebe. Die regionären Lymphdrüsen sind stark geschwollen und in hämorrhagisch infiltriertes Bindegewebe eingebettet (Taf. 26, Fig. 3); sie enthalten massenhaft Pestbazillen. Die Milz ist stark vergrößert und durchsetzt mit sehr zahlreichen kleineren oder größeren weißgrauen miliaren Knötchen, die ebenfalls enorme Mengen der Pestbakterien enthalten. Auch in den Lungen, in der Leber und eventuell auch in anderen Organen trifft man Pestbazillen an, sodaß wir es also hier mit einem ausgesprochenen septikämischen Krankheitsbilde zu tun haben. Ist der Krankheitsverlauf beim Meerschweinchen ein mehr chronischer, wie es bei der Infektion mit weniger virulentem Material bisweilen vorkommt, so finden sich bei der Sektion in allen Organen, namentlich in der Milz und in der Lunge, kleine und große

Knoten, die alle Charakteristika der beginnenden chronischen Infektionsgeschwülste aufweisen, wie wir sie z. B. bei Tuberkulose und Rotz sehen. Zuweilen können diese Knötchen große Dimensionen annehmen. Da wir bei Untersuchungen von Tiermaterial, z. B. von faulen Rattenkadavern, eventuell mit dem Vorkommen von wenig virulenten Pestbakterien rechnen müssen, ist die Kenntnis dieser chronischen Veränderungen beim Meerschweinchen wichtig (Taf. 26, Fig. 1 u. 2).

Von großer Bedeutung für die Pestdiagnose ist die kutane Infektion von Meerschweinchen. Sie ist dann von besonderem Wert, wenn das Untersuchungsmaterial mit anderen Bakterien stark verunreinigt ist, wie es beispielsweise bei der Untersuchung von Fäzes oder von faulenden Leichenteilen der Fall ist. Verreibt man pestbazillenhaltiges Material gründlich auf der von den Haaren befreiten Bauchhaut eines Meerschweinchens, so gelingt es mit einer fast absoluten Regelmäßigkeit, eine tödliche Pestinfektion hervorzurufen.

Bei dieser Infektionsweise tritt gewissermaßen eine elektive Anreicherung der Pestbazillen im Tierkörper ein. Die Pesterreger dringen durch die makroskopisch unsichtbaren Verletzungen, die durch die Manipulation des Rasierens und der Verreibung stets entstehen, in den Körper ein und überflügeln dabei alle anderen Mikroorganismen, die außer ihnen noch in dem Untersuchungsmaterial vorhanden sind. An diesen Eintrittspforten entstehen in der Haut zunächst kleine Bläschen, die häufig, ähnlich wie die Vakzinebläschen, in der Mitte eine dellenartige Vertiefung zeigen. Allmählich tritt dann unter starker Schwellung der regionären Lymphdrüsen (Leistendrüsen) eine Infiltration der ganzen infizierten Hautfläche ein. Der Tod der Tiere erfolgt nach 3—4 Tagen; doch können in den Bläschen und auch in den Bubonen schon nach 1—2 Tagen die Pesterreger durch das Plattenverfahren oder durch das Ausstrichpräparat nachgewiesen werden.

Bei der intraperitonealen Verimpfung genügen selbst die kleinsten Mengen von Pestbazillen, um einen nach 24—48 Stunden tödlichen Verlauf der Infektion zu erzielen. Im Peritoneum bildet sich bei dieser Applikationsmethode ein fadenziehendes Exsudat, das zahlreiche Pestbazillen enthält.

Nächst dem Meerschweinchen ist die Ratte das empfindlichste Versuchstier für die Pestinfektion; die einzelnen Rattenarten lassen dabei größere Unterschiede in der Empfänglichkeit nicht erkennen. Bei subkutaner und intraperitonealer Infektion sterben die Ratten ebenso sicher wie die Meerschweinchen. Als praktisch wichtig ist die Methode des Schwanzwurzelstiches zu erwähnen, die bei Ratten sicher zum Tode führt. Man taucht in das auf Pestbazillen zu untersuchende Material (Aufschwemmung von Kultur oder Organsaft) eine Hohlzahn- und sticht diese subkutan mehrmals in die Schwanzwurzelgegend ein. Die kutane Infektion dagegen bietet bei Ratten nicht so sichere Erfolge. Dafür lassen sich aber Ratten wiederum durch andere Methoden weit leichter infizieren als Meerschweinchen.

Was zunächst die Infektion per os anbelangt, so gehen Ratten, die entweder mit Pestkadavern oder aber mit pestinfiziertem Getreide oder Milch gefüttert werden, zu etwa 80—90% an typischer Fütterungspest zugrunde. Die Eintrittspforte der Pesterreger bilden hier meist die Schleimhäute des Mauls und des Rachens. Namentlich bei solchen Tieren, die sich beim Annagen pestinfizierter Kadaver leichte Verletzungen der Mundschleimhäute zugezogen haben, findet man regelmäßig eine starke Schwellung der Drüsen an einer oder an beiden Seiten des Halses (Submaxillardrüsen) und in diesen zahlreiche Pestbazillen. Seltener ist der Magen-Darmkanal der primäre Sitz der Infektion. Man findet dann einige Darmfollikel, die die Eintrittspforten für die Erreger gebildet haben, stark gerötet und bis zu Linsengröße geschwollen. Die Mesenterialdrüsen sind in diesen Fällen infiltriert und ent-

halten große Mengen Pestbazillen. Im allgemeinen zeigt natürlich auch bei der Fütterungspest die Sektion das ausgesprochene Bild der Pestseptikämie, d. h. das Vorhandensein der spezifischen Erreger in allen Organen, vorzugsweise in der Milz und noch reichlicher meist in der Leber.

Auch von der unverletzten Augenbindehaut und von der Nasenschleimhaut aus kann, wie die Deutsche Pestkommission feststellte, eine tödliche Pestinfektion bei Ratten ausgelöst werden. Es bieten sich bei derart infizierten Tieren entweder die bei der Fütterungspest beschriebenen Veränderungen, oder aber es findet sich eine Pestpneumonie. Man muß annehmen, daß das Virus von der Konjunktiva aus durch den Tränen-Nasengang in die Nasen- und Rachenhöhle gelangt und von hier aus entweder in die Lungen aspiriert wird oder aber von der Maul-, seltener erst von der Magen- oder Darmschleimhaut aus in den Körper eindringt. Möglicherweise kann natürlich auch die Nasenschleimhaut selbst die Eintrittspforte darstellen.

Eine primäre Pestpneumonie läßt sich bei Ratten sehr leicht erzeugen, wenn man diese eine fein zerstäubte Aufschwemmung von Pestkultur oder von Lungensaft der an Pestpneumonie eingegangenen Tiere inhalieren läßt (*Martini*). Bemerkenswert ist, daß der Pestbazillus durch seine Ansiedlung in der Lunge an Virulenz zunimmt. Man kann Stämme von geringer Virulenz dadurch, daß man sie zur Inhalationsmethode verwendet und dann immer wieder von Tier zu Tier inhalieren läßt, zu großer Virulenz anzüchten und findet dann merkwürdigerweise, daß Pestbazillen aus derartigen, durch Lungenpassagen gewonnenen Kulturen später auch bei subkutaner Einverleibung sich mit Vorliebe zunächst wieder in der Lunge ansiedeln. Worauf diese eigenartige Erscheinung beruht, darüber sind wir noch nicht näher orientiert.

Auch beim Rattenversuch verläuft die Pestinfektion, ähnlich wie wir es beim Meerschweinchenversuch beschrieben haben, mitunter chronisch. Die Tiere überstehen dann wochen-, ja oft monatelang die Infektion und bieten bei der Sektion verkäste Drüsen oder abgekapselte indurierte Herde in den Lungen oder anderen Organen mit spärlichen, aber noch entwicklungsfähigen Pestbazillen.

Beim Experimentieren an Ratten muß man sich stets bewußt sein, daß es auch pestähnliche Bakterien gibt, die ein von dem der Pest fast gar nicht zu unterscheidendes Bild hervorrufen können. Namentlich bei intraperitonealer Infektion können z. B. auch Hühnercholera- und sog. Schweinepestbakterien Ratten in wenigen Tagen töten. Ferner gibt es auch eine ganze Anzahl pestähnlicher Bakterien, denen Ratten spontan erliegen und die daher bei der Untersuchung pestverdächtiger Rattenkadaver Schwierigkeiten bereiten können. Auf die Differentialdiagnose zwischen diesen pestähnlichen Bakterien und dem Erreger der Bubonenpest werden wir noch zurückkommen.

Mäuse sind zwar auch sehr empfänglich für Pest, graue sowohl wie weiße, aber sie erkranken doch nicht so regelmäßig wie Ratten und sind deshalb zu diagnostischen Tierversuchen oder Virulenzprüfungen nicht zu empfehlen. Der Tod der infizierten Tiere tritt hier häufiger erst nach 6—7 Tagen ein; mitunter überstehen Mäuse auch die subkutane Einverleibung virulenten Pestmaterials, ohne zu erkranken. Negative Impffresultate sind hier also nicht völlig beweisend, namentlich dann, wenn wenig virulentes Infektionsmaterial verwendet wurde.

Ebenso sind Kaninchen als Versuchstiere wenig geeignet. Junge Tiere sind zwar für die kutane Infektion empfänglich, ältere Kaninchen aber widerstehen dieser Infektionsweise häufig.

Bei der **Pesterkrankung des Menschen** bilden die Eintrittspforte der Infektionserreger die äußere Haut oder aber der Respirationstraktus. Je nachdem dieser oder jener Infektionsweg eingeschlagen wird, haben wir klinisch zwei streng voneinander zu trennende Krankheitsbilder: die

Pest-
erkrankung
des
Menschen.

Drüsenpest und die Lungenpest. Im ersteren Falle erfolgt die erste Lokalisation des Virus in den der Eintrittspforte zunächst gelegenen Lymphdrüsen (Bubonenbildung), im zweiten Falle entwickelt sich die primäre Pestpneumonie. Als eine dritte Form wird vielfach noch die primäre Hautpest (Pestkarbunkel) angesehen, doch ist die Frage, ob es eine für sich bestehende primäre Lokalisation des Pestbazillus in der Haut gibt, noch strittig.

Wenn wir zunächst die Allgemeinerscheinungen kurz betrachten, die das Krankheitsbild der Pest charakterisieren, so ist ein auffallendes Symptom die früh eintretende Herzschwäche. Sie wird durch die Toxine des Pestbazillus bedingt. Der Herzschlag ist stark beschleunigt, der Puls wird frühzeitig fadenförmig und irregulär. Weitere Symptome der Vergiftung sind starker Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Erbrechen und Benommenheit, die bald in völlige Somnolenz mit Delirien übergeht. Das Gesicht ist blaß, der Blick der Augen starr und ängstlich (Facies pestica), die Sprache stotternd oder lallend, ähnlich derjenigen Betrunkener. Die Zunge ist meist weißlich belegt. Schon frühzeitig läßt sich bei genauer Untersuchung die Form der Erkrankung erkennen, je nachdem sich Anzeichen der beginnenden Lungenentzündung oder aber Drüenschwellungen feststellen lassen.

Drüsen-
pest.

Die **Drüsenpest** ist, wie schon der Name besagt, durch die erste Lokalisation des Virus in den Drüsen charakterisiert. Sie ist die häufigste Form der Pestinfektion, wie folgende Tabelle zeigt. Von 13600 im Arthur Road und Maratha-Hospital in Bombay behandelten Pestkranken litten an

Bubonenpest	92·8%,
Hautpest	3·7%,
Pestseptikämie	2·4%,
Pestpneumonie	1·0%,
Pestis ambulans	0·1%.

Die Eintrittspforte des Erregers in der Haut ist sehr oft unauffindbar. Es genügen die minimalsten Verletzungen der Epidermis, unbedeutende Kratzwunden, um dem Pestbazillus die Invasion zu ermöglichen, ja es bedarf nur einer intensiveren Verreibung pestinfizierten Materiales auf der völlig gesunden Haut, wie sie durch schmutzige Finger oder Kleider erreicht werden kann. Die Hautstelle, die infiziert wurde, bleibt meist völlig unverändert; Zeichen von Lymphangitis, wie sie sonst der Bildung entzündlicher Drüsengeschwülste vorangehen, fehlen hier völlig. Die Pestbazillen dringen zu den regionären Lymphdrüsen vor und führen zur Bildung eines entzündlichen Bubo, der entweder auf einzelne Drüsen beschränkt bleibt oder aber ganze Drüsenpakete umfaßt. Die Bubonen, die in den weitaus meisten Fällen in der Leistenbeuge (Taf. 27, Fig. 1), seltener in der Achselhöhle, am Halse, in den Aurikular- (Taf. 27, Fig. 2) oder Submaxillardrüsen, in der Kniekehle oder in der Ellenbeuge beobachtet werden, fühlen sich infolge der hämorrhagisch-ödematösen Infiltration des die Drüsen umgebenden Bindegewebes teigig an und sind durch ihre intensive Schmerzhaftigkeit besonders ausgezeichnet. Ihre Größe wechselt in den einzelnen Fällen bedeutend; sie bleiben bald trotz schwerer Infektion auffallend klein, bald erreichen sie die Größe eines Gänseeies.

Der Ausgang der Drüsenerkrankung kann ein verschiedener sein. In manchen Fällen findet bei Genesung eine rasche Rückbildung der geschwollenen Drüsen statt, in anderen Fällen aber kommt es zu einer Erweichung des primären Bubo durch nekrotisierende Prozesse und zu einer Gangrän der darüber liegenden Haut mit Durchbruch des Buboneiters. Auf diese Weise entstehen oft große Eiterhöhlen. Durch die Verschleppung der Bakterien können natürlich auch die von der ursprünglichen Infektionsstelle entfernt gelegenen Drüsen erkranken. Wir haben es dann mit den sogenannten „sekundären Bubonen“ zu tun, die durch Infektion per continuitatem oder auf dem Blutwege entstehen.

Pathologisch-anatomisch bieten die Bubonen, je nach der Dauer der Krankheit und der Schwere des Prozesses, verschiedene Grade der Entzündung dar: man findet einfach markig-infiltrierte, sulzig-durchtränkte oder aber blutig-infiltrierte Formen, schließlich auch beginnende Erweichung und völlige Vereiterung. Letztere ist meist durch Mischinfektion bedingt. Besonders charakteristisch ist der Befund von Blutungen in den Drüsen selbst und im periglandulären Gewebe.

Vom primären Bubo aus kann das Eindringen der Pestbazillen in die Blutbahn erfolgen. Wir haben dann das Bild der **Pestseptikämie** vor uns, d. h. die Erreger gelangen außer im Blute selbst in allen Organen des Körpers zur Vermehrung. Die Pestseptikämie, d. h. die Überschwemmung des Körpers mit Pestbazillen, geht nur sehr selten in Genesung über. Klinisch ist sie durch schnelle Bildung eines bedeutenden Milztumors und durch auffallende Verschlechterung des Allgemeinbefindens charakterisiert. Pathologisch-anatomisch finden sich außer dem Milztumor zahlreiche Blutungen, die in sämtlichen Schleimhäuten und serösen Häuten ihren Sitz haben können, besonders häufig aber in dem Epi- und Perikard und in der Schleimhaut des Verdauungstraktes zur Beobachtung kommen. Man muß annehmen, daß diese Blutungen, die wir ja auch schon bei der Beschreibung der primären Bubonen kennen gelernt haben, durch die Wirkungen der Pesttoxine auf die Gefäßwandungen entstehen.

Pestseptikämie.

Ebenso wie von der äußeren Haut, kann die Pestinfektion auch von Schleimhäuten, besonders denen der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle ausgehen. Ziemlich häufig scheinen die Tonsillen die Eintrittspforte des Virus zu bilden (Tonsillarpest). *Schottelius* hält auch die Entstehung der Lungenpest von Eintrittspforten aus, die in der Mundhöhle oder am Isthmus faucium gelegen sind, für sehr wohl möglich. Es dürfte sich dann wohl um eine Aspiration der Pestbazillen in die Bronchien von primären Herden der Rachenorgane aus handeln.

Die seltene Form der eigentlichen **Hautpest** äußert sich in der Bildung von Pusteln oder von Karbunkeln. Die Pusteln entstehen als kleine, anfangs gerötete Flecken in der Haut und entwickeln sich später zu Bläschen mit trübem, pestbazillenhaltigem Inhalt und hochrotem Rande, die durch entzündlich veränderte Lymphgefäße mit den nächsten Drüsen verbunden sind. Der Pestkarbunkel ist dem Milzbrandkarbunkel in seiner Entstehung und seinem Aussehen sehr ähnlich; häufig finden sich auch hier Blutungen in dem infizierten Gewebe. Nach Zerfall derartiger Karbunkel können ausgedehnte Geschwürsflächen entstehen (Taf. 27, Fig. 3). Stets schließt sich an die in Rede stehenden primären Hautlokalisationen Bubonenbildung an. Noch seltener als primär

Hautpest.

sieht man Pestkarbunkel oder Pestpusteln sekundär durch Metastasenbildung entstehen.

*Lungen-
pest.*

Die primäre **Lungenpest** entsteht in der Regel dadurch, daß pestinfiziertes Material auf dem Wege der Inhalation oder von der Mundhöhle aus in die Luftwege gelangt, sodaß in der Lunge die erste Lokalisation des Virus im Körper stattfindet. Meist stellen feinste mit Pestbazillen behaftete Tröpfchen, wie sie von Lungenpestkranken ausgehustet werden, die Infektionsquelle dar. Eine Einatmung infizierten Staubes kommt weniger in Betracht, weil der Pesterreger in trockenem Zustande nur sehr kurze Zeit haltbar ist. Die primäre Pestpneumonie (im Gegensatz zu der sekundären Lungenerkrankung, die sich im weiteren Verlaufe jeder Pesterkrankung einstellen kann) beginnt nach anfänglichem Schüttelfrost unter steilem Anstieg der Temperatur und bietet klinisch das Bild der katarrhalischen Lungenentzündung. Sie befällt einen oder auch mehrere Lungenlappen. Der reichliche blutigeröse Auswurf enthält enorme Mengen von Pestbazillen. In den meisten Fällen erfolgt der Tod unter dem Bilde der Pestseptikämie etwa am dritten Krankheitstage. Genesungen kommen bei primärer Lungenpest kaum vor.

Pathologisch-anatomisch findet man bei der primären Pestpneumonie entweder isolierte lobuläre oder aber konfluierende lobäre Herde. In Schnittpräparaten sieht man das Lungengewebe von zahlreichen Pestbazillen durchsetzt (Taf. 28). Die Bronchialdrüsen sind meist beträchtlich geschwollen und weisen die gleichen Veränderungen auf, wie sie sich in den primären Bubonen bei der Drüsenpest finden.

Sekundäre Erkrankungen des Respirationstraktus sind bei der Pest sehr häufig und können sich an jeden Fall von Bubonenpest anschließen. Sie entstehen als metastatische Pneumonien auf dem Blutwege und gehen zuweilen in Genesung über. Vielfach kommt es auch nur zu ausgedehnten Bronchitiden ohne Bildung größerer Lungenherde. In diesen Fällen können dann noch wochenlang während der Rekonvaleszenz Pestbazillen im Auswurf ausgeschieden werden.

*Magen-
Darmpest.*

Eine primäre Magen- oder Darmpest kommt beim Menschen nicht vor, wenigstens ist es den darauf gerichteten Bemühungen der Forscher bisher niemals gelungen, für die Möglichkeit einer derartigen Infektionsweise sichere Anhaltspunkte (primäre Bubonen der Mesenterialdrüsen) zu finden.

**Bakterio-
logische
Pest-
diagnose.**

Die sichere und rasche **Diagnose der Pest** ist, da sie die Grundlage der internationalen und einzelstaatlichen Maßnahmen zur Bekämpfung der Seuche bildet, von größter Wichtigkeit. Sie ist nur möglich mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden. Glücklicherweise ist der einwandfreie Nachweis der spezifischen Erreger in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle leicht. Selbstverständlich werden an die Sicherheit der Diagnose besonders hohe Anforderungen gestellt werden müssen, wenn es sich um die Feststellung erster Fälle in einem Lande oder in einem bisher pestfreien Gebiet handelt. Es hängen ja bekanntlich von dem Urteil, ob ein Ort als pestverseucht anzusehen ist, außer den medizinisch-hygienischen große handelspolitische Konsequenzen ab. In diesen Fällen müssen daher sämtliche zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden herangezogen werden.

Im allgemeinen wird sich die Untersuchung auf Pest folgendermaßen gestalten:

- a) Anfertigung mikroskopischer Präparate;
- b) Züchtungsversuche auf Agarplatten bei 30° C und 22° C sowie auf Gelatineplatten bei 22° C und bei stark verunreinigtem Impfungsmaterial bei 10° C;
- c) Verimpfung des Materials auf Meerschweinchen (kutan und in Hauttasche) und Ratten (intraperitoneal und Schwanzwurzelstich);
- d) Mikroskopische Präparate und Züchtungsversuche aus den verwendeten Versuchstieren wie unter b und c;
- e) Identifizierung der gezüchteten Kultur durch Mikroskop und Agglutination bzw. Präzipitation.

1. Pestdiagnose beim Lebenden. Bei allen auf Pest verdächtigen Krankheitsfällen des Menschen, in denen neben Fieber und starker allgemeiner Ergriffenheit eine schmerzhafte Drüenschwellung besteht, kommt zunächst der Gewebssaft der befallenen Drüsen als Untersuchungsmaterial in Frage. Er wird entweder durch Punktion mit steriler Pravazscher Spritze oder aber durch breite Inzision der Geschwulst gewonnen, ein Eingriff, der erfahrungsgemäß auch therapeutisch zu empfehlen ist. Wenn es sich um Pest handelt, wird schon das Deckglasausstrichpräparat bei Alkoholfixierung und Färbung mit Karbolmethylenblaulösung große Mengen typischer polgefärbter Stäbchen erkennen lassen und damit die Diagnose sichern. Sind die Drüsen vereitert, dann sind meist nur wenige, unter Umständen sogar gar keine typischen Bazillen nachweisbar.

Der Drüsenstoff wird dann weiter kulturell verarbeitet. Geringe Mengen des Materials werden auf der Oberfläche schwach alkalischen, nicht allzu trockenen Agars gleichmäßig ausgebreitet und die Kulturen bei 30° C bebrütet. Ebenso werden Oberflächenausstriche auf fertig gegossenen Gelatineplatten angelegt und bei 22° C zum Wachstum angesetzt. Die für Pestkolonien so charakteristische Randbildung ist, wie *Kolle* und *Otto* bei Untersuchung zahlreicher Peststämme fanden, schon nach 24 Stunden auf der Agarplatte gut ausgebildet. Die Schlingenbildung kann aber zu dieser Zeit noch völlig fehlen. Weiterhin werden mit dem verdächtigen Material mehrere Tiere infiziert, und zwar Ratten und Meerschweinchen. Wie weit man die Tierversuche ausdehnt, hängt von der Art des Materials ab. Am zweckmäßigsten wird für Meerschweinchen die oben beschriebene kutane Infektion, für Ratten die Impfung mittelst des Schwanzwurzelstiches angewendet. In wichtigen Fällen wird man tunlichst eine größere Anzahl Tiere impfen, weil das Untersuchungsmaterial vielleicht nur wenige Pestbakterien enthält und außerdem nicht alle Tiere gleich empfänglich sind.

Auf die Identifizierung der bei den Kulturversuchen gewonnenen Kolonien, die den Schlußstein jeder bakteriologischen Pestdiagnose bilden muß, werden wir noch zurückkommen.

Nächst dem Bubonensaft kommt als Untersuchungsmaterial bei der gewöhnlichen Form der Drüsenpest in erster Linie das Blut in Betracht. Nach den Untersuchungen der englischen Pestkommission findet sich der Erreger bei schweren Fällen fast regelmäßig im Blut,

und zwar bei den tödlich endenden Fällen in den letzten Lebenstagen in besonders großen Mengen. Aber auch in den Frühstadien der Krankheit gelingt der Nachweis der Pestbazillen aus dem Blut sehr häufig. Die Blutuntersuchung ist besonders dann von Wichtigkeit, wenn trotz bestehenden Pestverdachtes ein Bubo nicht auffindbar, schwer zugänglich oder zur Punktion zu klein ist. Die einfache mikroskopische Untersuchung des Blutes ermöglicht nur in seltenen Fällen eine Pestdiagnose, das Blut muß vielmehr nach steriler Entnahme aus der Fingerkuppe oder dem Ohrläppchen kulturell verarbeitet werden. Die Entnahme von Blutproben zur kulturellen Untersuchung ist mehrmals, wenn möglich auch an verschiedenen Tagen zu wiederholen. Sicherer kommt man zum Ziele, wenn durch Venenpunktion oder durch blutigen Schröpfkopf größere Mengen Blut entnommen werden. In diesem Falle können selbst geringe Mengen von Pestbakterien dadurch zur Anreicherung gebracht werden, daß mehrere Kubikzentimeter des Blutes mit größeren Mengen schwach alkalischer Nährbouillon vermischt werden; es können auf diese Weise auch die bakteriziden Wirkungen völlig ausgeschaltet werden, die jedes unverdünnte Blut auf die Bakterien ausübt und die dem Wachstum der Pestbazillen auf den einfach mit dem verdächtigen Blut beschickten Agarplatten immerhin hinderlich sind. Außer der kulturellen Verarbeitung des Blutes sind größere Mengen von ihm direkt Ratten intraperitoneal zu injizieren.

Bei Fällen von Hautpest wird der Inhalt der Pestpusteln oder der Gewebssaft der Karbunkel als Untersuchungsmaterial dienen, bei Fällen von primärer Pestpneumonie das Sputum. Die Verarbeitung aller dieser pestverdächtigen Ausscheidungen geschieht in der oben kurz skizzierten Weise durch die mikroskopische Untersuchung und durch Kultur- und Tierversuche.

Inwieweit die Untersuchung des Blutserums Pestkranker auf spezifische Agglutinine die Pestdiagnose sichern kann, werden wir später sehen.

2. Bei der Leiche kommt außer Bubonensaft und Blut namentlich der Gewebssaft der Milz und der Lungen für die Untersuchung in Betracht. In unklaren Fällen ist eine vollständige Sektion vorzunehmen und dabei besonders auf das Verhalten der Rachenorgane und aller, auch der versteckt liegenden Drüsengruppen zu achten. Auch ist dem etwaigen Vorhandensein von Blutungen (namentlich im Peri- und Epikard und in den Schleimhäuten des Verdauungstraktus) besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Auch hier sind neben mikroskopischer Untersuchung Kultur- und Tierversuche mit Blut oder mit dem Gewebssaft der verdächtigen Organe anzustellen.

3. Die Untersuchung pestverdächtiger Tierkadaver erfolgt im allgemeinen nach den gleichen Prinzipien, die für die Untersuchung von menschlichen Pestleichen gelten. Wenn frische Kadaver von Pest-Ratten, -Mäusen oder -Katzen — um diese Tierarten wird es sich in der Praxis meist handeln — zur Untersuchung kommen, wird zuweilen die mikroskopische Untersuchung des Gewebssafte der Milz, der Leber oder geschwollener Drüsen deutliche polgefarbte Stäbchen erkennen lassen, und die Kultur- und Tierversuche werden bald die Diagnose entscheiden. Man muß sich bei diesen Untersuchungen gegenwärtig halten, daß es sich meist um Fütterungspest handelt und muß deshalb besonders auf die Submaxillar- und Aurikulardrüsen achten. Das mikroskopische Präparat allein ist bei

Untersuchung der Rattenkadaver keinesfalls genügend, da häufig auch pestähnliche Bakterien Polfärbung und ein morphologisch ähnliches Verhalten wie die echten Pestbakterien aufweisen können.

Nach den Erfahrungen von *Kister* im Hamburger Hygienischen Institut, in dem alljährlich große Mengen pestverdächtiger Ratten untersucht werden (1899—1910 20 761 Ratten, von denen 224 mit Pestbazillen behaftet befunden wurden), können auch bei Vorhandensein lebender Pestbazillen in Rattenkadavern Kultur- und Tierversuche versagen. Im ersteren Falle überwuchern Saprophyten, im letzteren ist die Virulenz der Pestbazillen zu sehr abgeschwächt. Ein negativer Befund beweist also bei dringendem Verdacht der Rattenpest noch nichts; es ist in solchen Fällen nur durch Untersuchung mehrerer Rattenkadaver Klarheit zu erzielen.

Sind die Kadaver schon stark verfault, dann kann die Diagnose sehr schwierig werden und möglicherweise trotz des Vorhandenseins von Pest negativ ausfallen. In diesen Fällen wird am ehesten noch die subkutane Impfung oder die Verreibung von Organsäften auf der rasierten Bauchhaut des Meerschweinchens zum Ziele führen, die, wie schon früher erwähnt, einer spezifischen Anreicherungsmethode für Pestbazillen gleichkommt. Was die Kulturverfahren betrifft, so sieht man bei bakteriell stark verunreinigtem Material häufig die besten Resultate bei der Züchtung auf Gelatineplatten, die man bei Eisschranktemperatur hält. Die Pestbakterien entwickeln sich unter diesen Umständen noch, während die Fäulnisbakterien in ihrem Wachstum zurückgehalten werden. Die von *Ascoli* für die Milzbranddiagnose ausgearbeitete und bewährte Methode der Thermopräzipitation ist unter Umständen bei verfaulten oder nicht mehr ganz frischen Kadavern von Ratten sehr wertvoll. Es gelingt mit dieser Methode, bei der auch Kontrollproben mit normalem Serum etc. anzusetzen sind, der Nachweis von Pestantigen auch da nicht selten, wo Kultur- und Tierversuche im Stiche lassen (*Döll* und *Warren*).

Besondere Sorgfalt ist bei verdächtigen Kolonien, die aus Tierkadavern gezüchtet werden, der Identifizierung der Kulturen zuzuwenden, denn es gibt zahlreiche für Ratten und Mäuse pathogene Bakterien, die morphologisch und auch kulturell dem Pesterreger äußerst ähnlich sind. Derartige Mikroorganismen sind verschiedentlich auch als Erreger von Epizootien unter Ratten und Meerschweinchen ermittelt worden. Sie gehören zum Teil in die Gruppe der Erreger der hämorrhagischen Septikämie, zum Teil zur Gruppe des *Bacterium coli* bzw. des *Paratyphusbazillus* oder schließlich auch zur Gruppe des *Friedländerschen* Kapselbazillus. Große Pathogenität zeigen von ihnen z. B. Bazillen, die *Danyasz* und *Issatschenko* gefunden haben und die auch zur Rattenvertilgung mit großem Erfolg verwendet worden sind. Auch der *Bacillus pseudotuberculosis rodentium* kann bei der Untersuchung von Rattenkadavern Schwierigkeiten bereiten, da er im mikroskopischen Präparat und in der Kultur vom Pestbazillus oft kaum zu unterscheiden ist. Hier ermöglicht der Tierversuch die Differenzierung, da nach *Zlatogoroff* die Bazillen der Pseudotuberkulose nur für Kaninchen und Meerschweinchen, nicht aber für Ratten pathogen sind.

Identifizierung der Kulturen.

Wenn eine Kultur, die aus pestverdächtigem Material gewonnen wurde, mit Sicherheit als Pestkultur angesprochen werden soll, muß sie zunächst folgende Anforderungen erfüllen: die Bazillen müssen unbeweglich sein, im mit Methylenblau gefärbten Ausstrichpräparat deutliche Polfärbung erkennen lassen und nach der Gramschen Methode entfärbt werden. Sie müssen in Bouillon (oder im Agarkondenswasser) Kettenbildung, auf Gelatine und auf Agar ausgesprochene Randbildung um die Einzelkolonien aufweisen. Ferner muß die Kultur Ratten und Meerschweinchen unter dem typischen Bilde in wenigen Tagen töten. Man muß allerdings bedenken, daß es auch avirulente Pestbazillen gibt. Derartige avirulente Stämme werden

mitunter aus Rattenkadavern isoliert, wenn die Epizootie schon im Erlöschen begriffen ist und nur die eine oder die andere Pestratte übrig blieb. Es kann also vorkommen, daß in Fällen, wo die sonstigen Untersuchungsmethoden ein positives Ergebnis hatten, auch bei negativem Tierversuch die Pestdiagnose abgegeben werden muß.

Als sicherstes Identifizierungsmittel dient auch für die Pestbazillen ein hochwertig agglutinierendes Pestserum, das am zweckmäßigsten an Pferden hergestellt wird. Ausführliche Untersuchungen, die *Kolle* und *Otto* an Kulturen aus den verschiedensten Epidemien anstellten, ergaben, daß ein hochwertiges Pestserum bei typischen, aus Tier oder Mensch gezüchteten Peststämmen (es wurden 45 Stämme geprüft) stets in kurzer Zeit eine einwandfreie Identifizierung der Kulturen ermöglicht. Pestähnliche Kulturen weisen keine Agglutination auf. Die Methodik der Agglutinationsversuche ist die gleiche, wie sie im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ ausführlich besprochen wurde. Die orientierende Agglutinationsprobe dient zur Auswahl der verdächtigen Kolonien, entscheidend aber ist die quantitative Agglutinationsprüfung der aus der einzelnen Kolonie gewonnenen 48ständigen Reinkultur, die annähernd bis zur Titergrenze des Serums positive, makroskopisch sichtbare Häufchenbildung erkennen lassen muß, bei negativem Ausfall der unerläßlichen Kontrollproben. Bei schwer agglutinablen Stämmen kann die Thermopräzipitation nach *Ascoli* zur Identifizierung herangezogen werden.

Serum-
diagnostik
beim
Kranken.

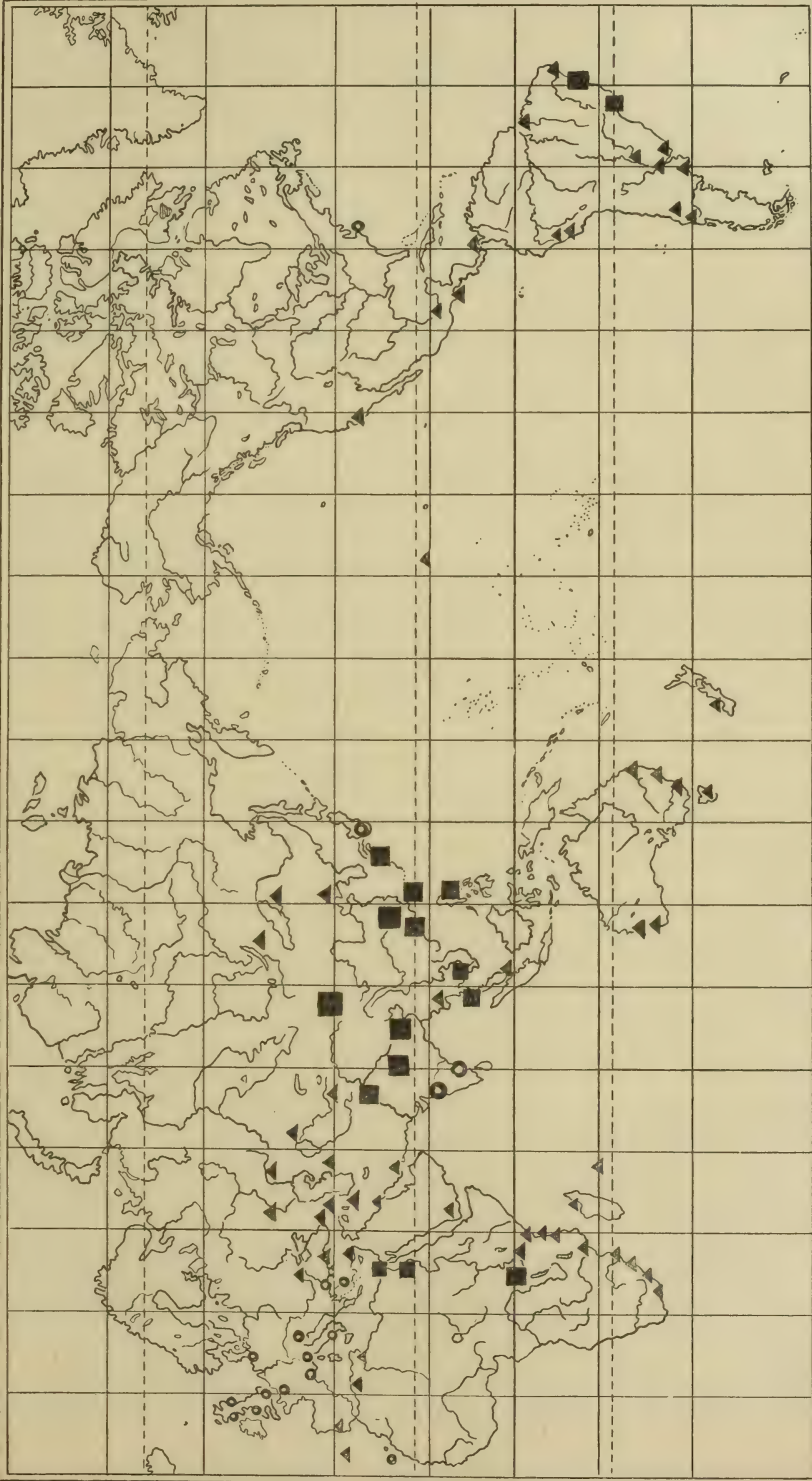
Im Anschluß hieran sei noch kurz die **Serumdiagnostik der Pest** am Lebenden besprochen. Ebenso wie beispielsweise beim Typhus lassen sich auch bei der Pest die gegen Ende der Krankheit im Blutserum der Erkrankten auftretenden spezifischen Agglutinine zu einer retrospektiven Diagnose heranziehen. Beweisend ist schon ein positiver Ausfall der Reaktion bei 5- oder 10facher Verdünnung des Serums, denn das Blutserum normaler Menschen wirkt nicht einmal in unverdünntem Zustande auf den Pestbazillus agglutinierend. Ein negativer Ausfall der Agglutinationsprobe ist niemals gegen die Diagnose Pest verwertbar, ein positiver Befund kann aber immerhin wertvoll sein, namentlich wenn es sich um die nachträgliche Erkennung bereits abgelaufener Fälle handelt. Für die Erkennung der Krankheit leistet die Serumdiagnostik praktisch nicht viel, denn die agglutinierende Fähigkeit des Blutes Pestkranker ist keine konstante Erscheinung und tritt zudem meistens erst dann auf, wenn die Diagnose bereits anderweitig sichergestellt ist. Das Gleiche gilt übrigens für die Prüfung des Komplementbindungsvermögens des Blutserums und der konjunktivalen und kutanen Reaktion des Menschen auf Pestbazillenextrakte.

Epidemiologie.

Wenn wir die für die **Epidemiologie** der Pest gewonnenen Erfahrungen überblicken, so hat uns über viele Punkte, die früher dunkel erschienen, die Tatsache aufgeklärt, daß die Pest vorzugsweise eine Erkrankung der Ratten ist und daß diese Tiere auch für die Verbreitung der Krankheit unter den Menschen eine wichtige, ja ausschlaggebende Rolle spielen.

Man nimmt fünf endemische Pestherde an, von denen aus sich die Krankheit zeitweise epidemisch während der letzten Jahrzehnte ausgebreitet hat (s. nebenstehende Karte). Der erste dieser Herde liegt in den weltabgelegenen öst-

Die Ausbreitung der Pest 1902—1907.



- Endemische Pestherde und ausgedehnte, lange bestehende Pestzentren.
 ▲ Auftreten einzelner von einander getrennter Epidemien.
 ○ Durch den Seeverkehr eingeschleppte Fälle.

lichen Teilen des Himalaya, die mit dem Flußgebiet des Yünnan in Verbindung stehen. Von diesem Zentrum ist anscheinend die große Epidemie von Hongkong (1894) ausgegangen. Ein zweiter Herd, der vielleicht mit dem erstgenannten in Verbindung steht, wird im westlichen Teil des Himalaya angenommen; er ist wahrscheinlich der Ausgangspunkt des großen Seuchenausbruches gewesen, der in Bombay (1896) erfolgte und jetzt noch nicht zum Erlöschen gekommen ist. Mit diesem Herde stehen vielleicht die Endemien in Arabien und am Kaspischen Meer in Zusammenhang. Auf diesen letzteren Herd sind wahrscheinlich auch die Erkrankungen, die in Samarkand, am Schwarzen Meer und in Persien vorgekommen sind, zurückzuführen. Einen dritten Herd, von dem anscheinend die große Lungenpestepidemie der Mandschurei 1910/1911 ausging, müssen wir in den Gebirgsgebieten des Altai und den Kirgisensteppen suchen. Das vierte endemische Gebiet wurde 1878 im Innern von Afrika durch *R. Koch* aufgefunden. Es liegt am Quellgebiet des Weißen Nil in Uganda und ist wie das Pestgebiet des Himalaya offenbar sehr alt. Wie die Pestausbrüche in Lindi und Zanzibar gezeigt haben, ist dieser Herd für die Verschleppung der Seuche nach unserer ostafrikanischen Kolonie von Bedeutung. Neuerdings hat man einen fünften endemischen Pestherd in Südamerika (Brasilien) festgestellt.

*Bedeutung
des über-
seeischen
Verkehrs.*

Überall, wo die Pest sich von den endemisch verseuchten Gebieten aus verbreitet hat, ist sie den großen Verkehrsstraßen gefolgt. Wenn sie in fremde Länder verschleppt wurde, waren es immer die Hafenstädte, in denen sie zuerst auftrat. Diese Erfahrung läßt uns die große Bedeutung des überseeischen Verkehrs für die Ausbreitung der Krankheit erkennen, sie gibt uns aber andererseits, wie wir später sehen werden, eine sichere Handhabe, wie wir wirksame Vorbeugungsmaßnahmen gegen ihre Einschleppung treffen können. Die Verschleppung des Infektionsstoffes durch den Seeverkehr erfolgt nicht nur durch den infizierten Menschen, sondern hauptsächlich durch die auf Schiffen stets zahlreich vorkommenden Ratten.

Die „Rattenpest“ ist die Hauptursache, weshalb Hafenstädte so häufig ergriffen und zu Pestherden werden. Im Gegensatz zur Cholera, deren Epidemien so oft explosionsartig einsetzen, ist die Ausbreitung der Pest, wenn keine Bekämpfung stattfindet, dadurch charakterisiert, daß fast immer ein langsames Anschwellen der Epidemie von einzelnen Zentren aus erfolgt, dann findet sich eine Zeit der intensivsten Ausbreitung und schließlich ein ganz allmähliches Zurückgehen der Seuche. Wo die Pest aber einmal festen Fuß gefaßt hat, da ist sie, wenn die allgemeinen hygienischen Verhältnisse einen günstigen Boden für sie abgeben, sehr schwer auszurotten. Ein klassisches Beispiel hierfür bietet Bombay, wo trotz der größten Anstrengungen der englisch-indischen Regierung ein Erlöschen der Seuche seit 20 Jahren nicht erzwungen werden kann.

Das Wasser spielt keine Rolle bei der Übertragung der Pest; ebenso kommen den klimatischen Faktoren keine nennenswerten Einflüsse zu, wenngleich ein feuchtes und nicht allzu heißes Klima die Ausbreitung eher begünstigt, als große Trockenheit und hohe Lufttemperaturen. Die Vermehrung des Ungeziefers, namentlich der Rattenflöhe, steht im engsten Zusammenhange mit hoher Feuchtigkeit und Wärme der Luft.

Lungenpestepidemien, bei denen das Ungeziefer keine Rolle spielt, breiten sich dann aus, wenn die Infektionsbedingungen für sie am günstigsten sind, d. h. vielfach in nördlichen Klimaten im Winter.

*Der pest-
kranke
Mensch als
Infektions-
quelle.*

Als Ansteckungsquellen kommen der pestkranke Mensch und die pestinfizierte Ratte in Frage. Was zunächst die direkte

Übertragung von Mensch zu Mensch anbelangt, so sind die unkomplizierten Fälle von Drüsenpest verhältnismäßig wenig gefährlich, da hier die Infektionserreger nicht in die Außenwelt gelangen. *Schottelius* gibt in der Schilderung seiner Reisebeobachtungen in Indien ein anschauliches Bild und Beispiel dafür, wie gering die Infektiosität solcher Pestdrüsenkrankungen ist, namentlich dann, wenn die Bubonen überhaupt nicht oder aber erst sehr spät durchbrechen. Auch nach dem Durchbruch der Bubonen ist, wie die Erfahrungen der Pesthospitäler lehren, die Gefahr der Infektion durch den Eiter nicht groß, weil in diesem späten Stadium der Buboneneiter keine oder nur wenig virulente Pestbazillen enthält. Infektiös sind dagegen die schweren septikämischen Fälle, bei denen Pestbazillen mit allen Se- und Exkreten des Körpers (Sputum, Fäzes, Harn, terminales Lungenödem) entleert werden. Als besonders gefährlich in dieser Hinsicht müssen aber die Fälle von Pestpneumonie gelten, bei denen die Kranken durch tröpfchenförmige Verspritzung ihres reichlichen dünnflüssigen Auswurfs beim Husten geradezu enorme Mengen Bazillen in ihrer Umgebung austreuen.

Außer dem pestkranken Menschen kann auch der Pestrekoneszent als Infektionsquelle in Frage kommen, da z. B. nach Überstehen der Lungenpest noch längere Zeit Pestbazillen ausgeschieden werden können. Aber die Erfahrung hat gezeigt, daß diese „Dauerausscheider“ praktisch nur eine sehr geringe Rolle spielen. Wie *Sticker* hervorhebt, sind unter 132 000 Menschen, die während einer Epidemie Bombay verließen und nach anderen Ländern reisten, nur 4 an Pest erkrankt.

Eine indirekte Übertragung des vom kranken Menschen stammenden Krankheitsstoffes kann durch infizierte Wäsche und durch Gebrauchsgegenstände oder durch Ungeziefer, namentlich Flöhe, erfolgen. Diese Form der Infektion ist in den überfüllten und schmutzigen dunklen Wohnungen, die wir in den endemisch durchseuchten Ländern überall treffen, sehr häufig. Die epidemiologischen Erfahrungen dort lassen sehr deutlich den Einfluß der infizierten Wohnungen erkennen und geben auch sehr einfache Erklärungen für das so häufig beobachtete Auftreten neuer Fälle in Häusern, wo vor längerer Zeit Pestkranke gelegen hatten. Das Virus hält sich im Schmutz dieser Wohnungen, wo es vor Austrocknung und Luft ziemlich geschützt ist, mehrere Wochen lang oder kann durch das infizierte Ungeziefer in den Wohnungen zu Neuinfektionen Veranlassung geben.

Außer dem kranken Menschen spielen, wie bereits erwähnt, bei der Ausbreitung der Pest die Ratten eine sehr wichtige Rolle.

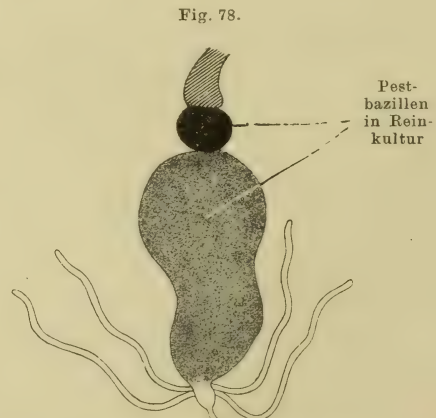
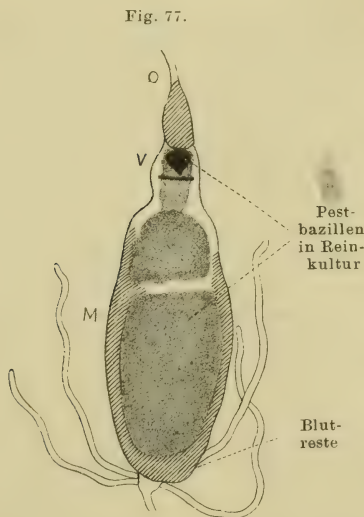
Besonders kommen 3 Arten von Ratten in Betracht: 1. *Mus decumanus*, die graue Wanderratte, die in den Kanälen und unterirdischen Gängen aller Städte weit verbreitet ist, 2. *Mus rattus*, die vorwiegend in den südlichen Ländern heimische, aber als Schiffsratte fast überall anzutreffende schwarze Ratte, und 3. *Mus alexandrinus*, die durch den Schiffsverkehr von Ägypten aus verschleppt wurde, jetzt aber in den meisten Hafenstädten auch bei uns vorkommt. — Mäuse kommen als Verbreiter der Pest weniger in Frage.

Bedeutung
der Ratten
für die
Pest-
verbreitung.

Folgende Tabelle enthält eine übersichtliche Zusammenstellung der Hauptmerkmale der genannten drei Rattenarten:

	Name	Länge des Leibes cm	Länge des Schwanzes cm	Mittlerer Leibesumfang cm	Farbe der	
					Oberseite	Unterseite
1	Mus decumanus	24	18 (kürzer als der Körper)	24 bis 25	bräunlich-grau	zweifarbzig grauweiß
2	Mus rattus	16	19 (länger als der Körper)	18 bis 18.5	braunschwarz	einfarbzig grauschwarz, etwas heller wie oben
3	Mus alexandrinus	wie 2, nur noch etwas längerer Schwanz			braungrau	zweifarbzig hellgrau, weißlich

In den Heimatländern der Pest geht vielfach dem Ausbruch der Krankheit unter den Menschen ein Massensterben der Ratten voraus. Diese Erscheinung wird auch von den Eingeborenen in Pestländern als ein Warnungszeichen betrachtet: wo viele tote Ratten gefunden werden, verlassen z. B. die Einwohner der pestverseuchten Distrikte in Zentralafrika und in den Gebirgstälern des Himalaya ihre Hütten und siedeln sich an anderen Stellen neu an. Unter den Ratten verbreitet sich die Seuche sehr schnell. Die Gewohnheit dieser Tiere, die frisch verendeten oder



Mit Pestbazillen infizierter (Fig. 77) und völlig gefüllter (Fig. 78) Flohmagen.
O = Oesophagus, V = Vormagen, M = Magen.

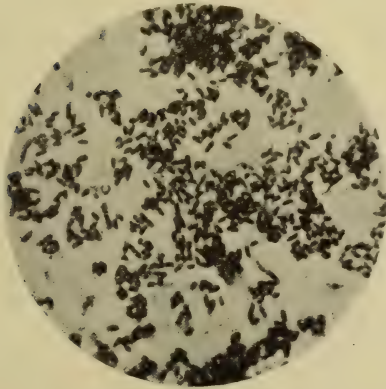
kranken Artgenossen anzufressen, ist wohl nicht der alleinige Grund für die Ausbreitung des Infektionsstoffes unter den Ratten, wenngleich dieser Art der Übertragung eine auch durch die Ergebnisse des Tierversuches gestützte große Bedeutung zukommt. Der Kot und der Urin der kranken Tiere, die in den letzten

Krankheitsstadien ungeheure Mengen von Pestbazillen enthalten, bilden wahrscheinlich ebenfalls eine Infektionsquelle, denn wir sahen, daß die Pesterreger ziem-

Schädelkapsel	Ohren	Vorkommen
länglich gestaltet	klein (angedrückt nicht bis zum Auge reichend)	In Europa die häufigste Rattenart; auch sonst sehr verbreitet, z. B. in Indien; in Australien und Nordamerika überwiegend. Auf Schiffen selten.
Form einer bauchigen Flasche	groß (bis zum Auge reichend)	In Europa selten, hauptsächlich in südlichen und tropischen Ländern; in Indien häufig. Auch auf Schiffen häufig.
desgleichen	desgleichen	Ehemalige Heimat Nordafrika; verschleppt nach Südeuropa und nach anderen Weltgegenden. Häufig auf Schiffen.

lich resistent sind, solange sie vor der Austrocknung bewahrt sind; und das dürfte in den feuchten und dunklen Schlupfwinkeln der Ratten meist der Fall sein. Die pestkranken Ratten zeigen ein sehr auffallendes Benehmen. Sie verlassen ihre Schlupfwinkel, bewegen sich wie trunken und ohne Furcht vor den Menschen auf den Straßen und in den Häusern und verenden dann meist schnell und plötzlich.

Fig. 79.



Ausstrichpräparat aus Mageninhalt des Flohs mit Reinkultur von Pestbazillen.

Fig. 80.

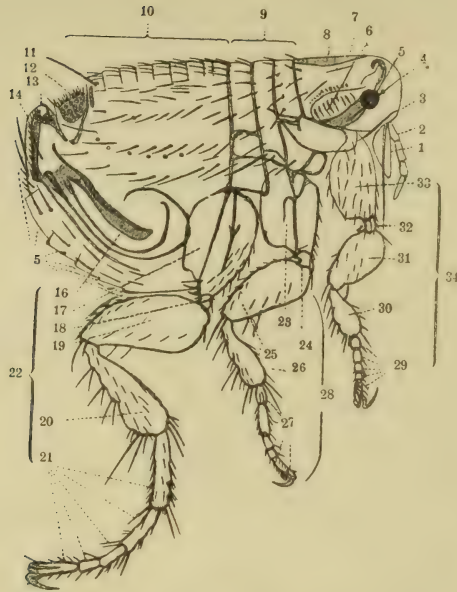
Pestbazillen.



Schematischer Durchschnitt durch Floh mit Magen, der von Pestbazillen erfüllt ist.

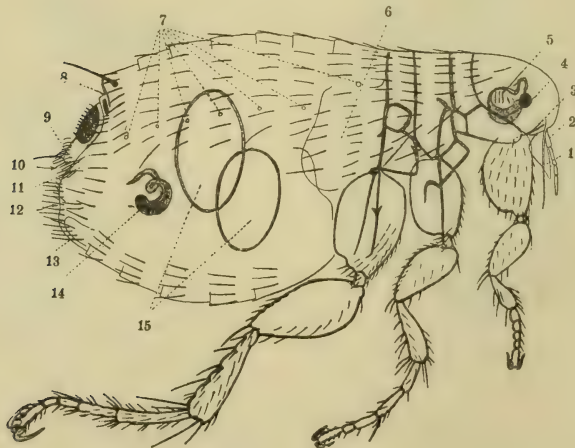
Die Wurfzeit der Ratten fällt in endemischen Pestgebieten meistens mit einer neuen Ausbreitung der Rattenpest und im Anschlusse daran auch der Menschenpest zusammen. Es sind dann viel junge, noch nicht durchseuchte und daher hochempfängliche Tiere da. Außerdem muß aber für die Periodizität der Rattenpest noch ein anderer Faktor in Frage kommen. Die Wurfzeit fällt auch mit der wärmeren und feuchteren Zeit zusammen, und während dieser vermehren sich auch die Flöhe.

Fig. 81.

♂ *Pulex cheopis*, *Rothschild*.

1 Maxilla. 2 Maxillarpalpe. 3 Mundborste. 4 Augenborste. 5 Auge. 6 Antenne. 7 Kopf. 8 Rückenrinne. 9 Thorax. 10 Rückenschienen (Tergiten). 11 Antipygidialborste. 12 Pygidium (Steiß). 13 Haken (9. Sternit). 14 8. Bauchschiene (8. Sternit). 15 Bauchschiene (Sterniten). 16 Penisplatte. 17 Hüftglied (Coxa). 18 Schenkelring (Trochanter). 19 Femur. 20 Tibia. 21 Tarsus. 22 hinteres Bein. 23 Hüftglied. 24 Schenkelring. 25 Femur. 26 Tibia. 27 Tarsus. 28 mittleres Bein. 29 Tarsus. 30 Tibia. 31 Femur. 32 Schenkelring. 33 Hüftglied. 34 vorderes Bein.

Fig. 82.

♀ *Pulex cheopis*, *Rothschild*.

1 Maxilla. 2 Maxillarpalpe (Taster). 3 Mundborste. 4 Augenborste. 5 Antenne (Fühler). 6 Flügelschuppe. 7 Stigmata. 8 8. Rückenschiene (Tergit). 9 Pyramidalborste der 9. Rückenschiene. 10 Anus. 11 9. Bauchschiene (9. Sternit). 12 Vagina. 13 8. Bauchschiene. 14 Samentasche. 15 Eier.

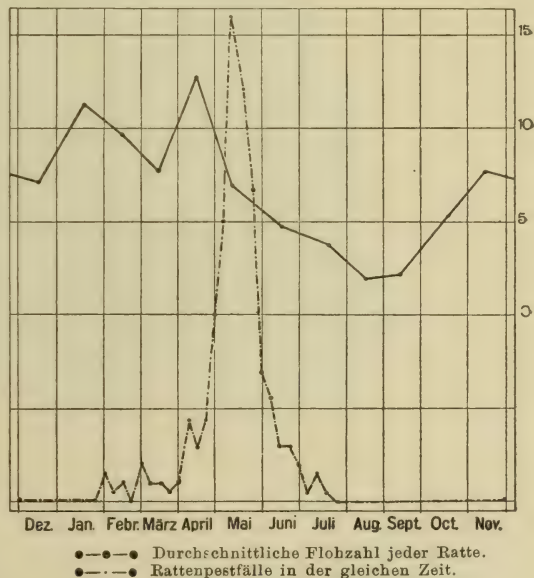
Die Rattenflöhe sind nach den eingehenden und an den verschiedensten Orten ausgeführten Untersuchungen der indischen Pestkommission als Überträger der Pest von Ratte zu Ratte von größter Bedeutung. Daß die Flöhe aus dem Blute der an Pestseptikämie erkrankten Ratten die Erreger aufnehmen können, unterliegt keinem Zweifel.

Als Rattenflöhe sind am weitesten verbreitet: *Pulex serraticeps*, *Pulex cheopis*, *Ctenopsylla musculi* und *Ceratophyllus fasciatus*. Außerdem werden auf Ratten folgende Floharten häufiger gefunden: *Pulex irritans*, der Menschenfloh, *Ctenocephalus canis*, der Hundefloh, *Sarcopsylla gallinacea*, der Hühnerfloh. Die größte Bedeutung kommt bei der Verbreitung der Rattenpest dem auf der Hausratte lebenden Floh *Pulex cheopis* (Fig. 81 u. 82) zu. Dieser ist der verbreitetste Rattenfloh und kommt in allen Erdteilen, namentlich in den wärmeren Gegenden vor. In Indien wurde dieser Floh von *Rothschild* auf den verschiedensten Tierarten und beim Menschen längere Zeit lebend beobachtet, ebenso der Hundefloh. Der Menschenfloh sucht dagegen Tiere nur selten auf und hält sich dort nicht lange.

Es wurde festgestellt, daß ein Floh, der von einer Pestratte mit ausgebildeter Septikämie Blut saugt, bis zu 5000 Keime in seinen Magen aufnehmen kann und daß auch eine Vermehrung des Pestbazillus im Magen des Rattenflohes stattfindet. In wie starkem Maße sich die Pestbazillen im Magen der Flöhe vermehren, geben sehr anschaulich die Figuren 77–80 wieder, die schematisch die Verstopfung der oberen Teile des Digestionstrakts der Flöhe durch die Pestbazillen darstellen. Durch Regurgitation können beim Biß der infizierten Flöhe also auch große Mengen der Infektionserreger in die Bißwunde gelangen. Im Rektum und in den Fäzes von Flöhen, die von Pestratten stammten, wurden Pestbazillen gefunden, auch bei kutaner und subkutaner Einverleibung erwies sich der Flohkot für Meerschweinchen als infektiös. Bis zu 15 Tagen können sich die Pestbazillen im Körper des Flohes virulent erhalten, wenn dieser einmal an einer Pestratte Blut gesogen hat. Da weiterhin auch erwiesen ist, daß die Flöhe von den Kadavern baldmöglichst auf andere Ratten übergehen, leuchtet es ohneweiters ein, daß den Rattenflöhen eine früher nicht genügend gewürdigte Bedeutung zukommt.

Die englische Kommission, die in Bombay und im Punjab die epizootische Verbreitung der Pest unter den Ratten (Fig. 83) studierte, stellte durch Versuche einwandfrei fest, daß Flöhe von Ratten, in deren Blut Pestbazillen kreisen, diese auf gesunde Ratten und Meerschweinchen übertragen können. Zum Beweise der Pestübertragung von Ratte zu Ratte wurden in einem Kasten 2 Drahtkäfige aufgestellt, die voneinander durch ein feines Musselgewebe getrennt waren. Eine Berührung der in den beiden Käfigen (Fig. 84 u. 85) gehaltenen Ratten mit einander oder mit ihren Exkreten war ausgeschlossen, nur die Flöhe konnten überwandern. In den einen Käfig wurde eine pestinfizierte Ratte mit Flöhen gesetzt und gleich nach ihrem Verenden in den anderen Käfig eine gesunde Ratte. Der Kadaver der ersten Ratte wurde noch 8–9 Stunden in seinem Käfig belassen, um das Ab-

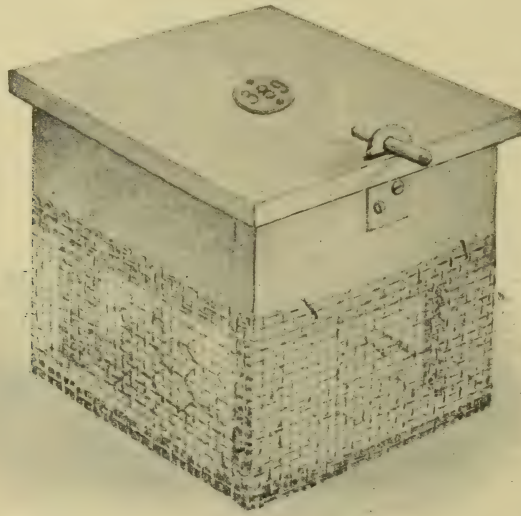
Fig. 83.



(Nach Beobachtungen in den Punjabdörfern Dhand und Kasel.)

wandern der Flöhe zu ermöglichen, und dann auf das Vorliegen von Pestseptikämie untersucht. Es ergab sich, daß in 69% der Versuche eine Pestinfektion der gesunden Ratte erfolgte, wenn weiße Ratten, in 38% der Versuche, wenn die gegen die Infektion resistenteren einheimischen Ratten verwendet wurden. In vielen Fällen hatten die bei Beendigung der Versuche in den Käfigen gefundenen Flöhe Pestbazillen im Magen. In einer weiteren Versuchsreihe wurden pestinfizierte Ratten mit Flöhen in flohsicheren Käfigen (Fig. 85) untergebracht und nach ihrem Verenden die Flöhe gefangen. Letztere wurden dann auf gesunde Ratten, die ebenfalls in flohdichem Käfig saßen, übertragen. Wenn die Ausgangsratten Pestseptikämie aufwiesen, stellte sich hier der Prozentsatz der positiven Pestübertragungen auf 61% bei der Verwendung von weißen Ratten und auf 52% bei einheimischen Ratten. — Weiterhin wurden in Häusern, in denen Pestfälle vorgekommen oder Pestratten gefunden waren, über Nacht Meerschweinchen ausgesetzt, auf welche die Rattenflöhe sehr gern übergehen. Unter 42 Versuchen wurden in 12 Häusern (=29%) die Meerschweinchen, die am anderen Morgen große Mengen von Flöhen beherbergten, mit Pest infiziert. Kontrollmeerschweinchen, die in flohsicheren Käfigen, sonst aber unter den gleichen Bedingungen gehalten wurden, erkrankten in den Pesthäusern nicht. Die Lehre von der parasitären Pestübertragung ist jetzt widerspruchlos allgemein angenommen.

Fig. 84.



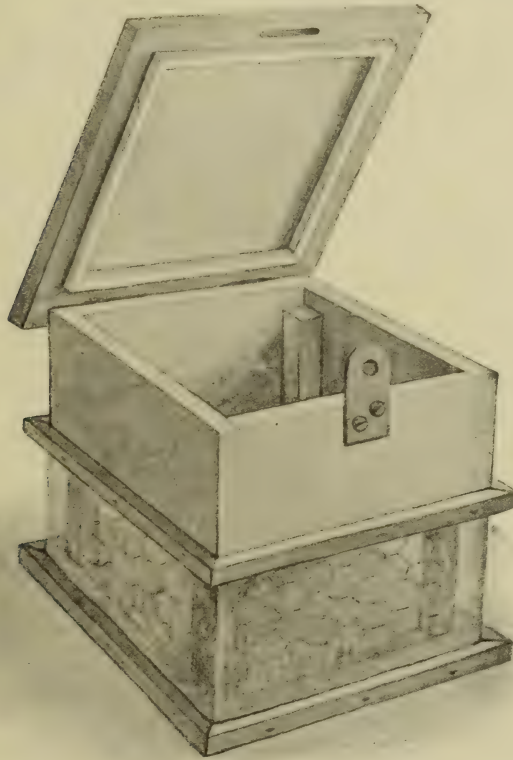
Rattenkäfig der englischen Pestkommission, aus dem die Rattenflöhe abwandern können.

Verbitski konnte übrigens auch durch Wanzen (*Cimex lectularius*) experimentell die Pest von Ratten auf Meerschweinchen übertragen, spricht aber diesen Untersuchungsergebnissen für die Praxis keine größere Bedeutung zu. *Skinner* fand in Indien an einer an Pest erkrankten schwarzen Ratte neben Flöhen auch eine größere Anzahl von Zecken, die Pestbazillen enthielten. Ob auch durch solche Parasiten vielleicht die Infektion von Tier zu Tier übertragen werden kann, steht noch nicht fest.

Trotz all dieser Tatsachen wäre es aber falsch, die Verbreitung der Pest unter Menschen und Tieren allein auf die Flöhe zurückzuführen und die anderen Infektionsmöglichkeiten außer Frage zu lassen. Bei den Rattenepizootien spielt neben der parasitären Übertragung die Fütterungspest eine Rolle; und beim Menschen kommen, ganz abgesehen von der Lungenpest, auch noch andere Infektionsmöglichkeiten in Frage.

Die in Fig. 86 wiedergegebene Tabelle demonstriert sehr deutlich, wie die Zahl der menschlichen Pestfälle mit der Zahl der als pestverendet aufgefundenen Ratten in einem indischen Bezirke stieg und fiel. Während zwischen Drüsenpest der Menschen und Rattenpest ein enger Zusammenhang besteht, wurde bei der Ausbreitung der Lungenpest, bei der von Mensch zu Mensch die Ansteckung erfolgt, in Japan, in der Mandschurei und in Westafrika das gleichzeitige Bestehen einer Epidemie unter den Ratten vermißt.

Fig. 85.



Floh sicherer Rattenkäfig der englischen Pestkommission.

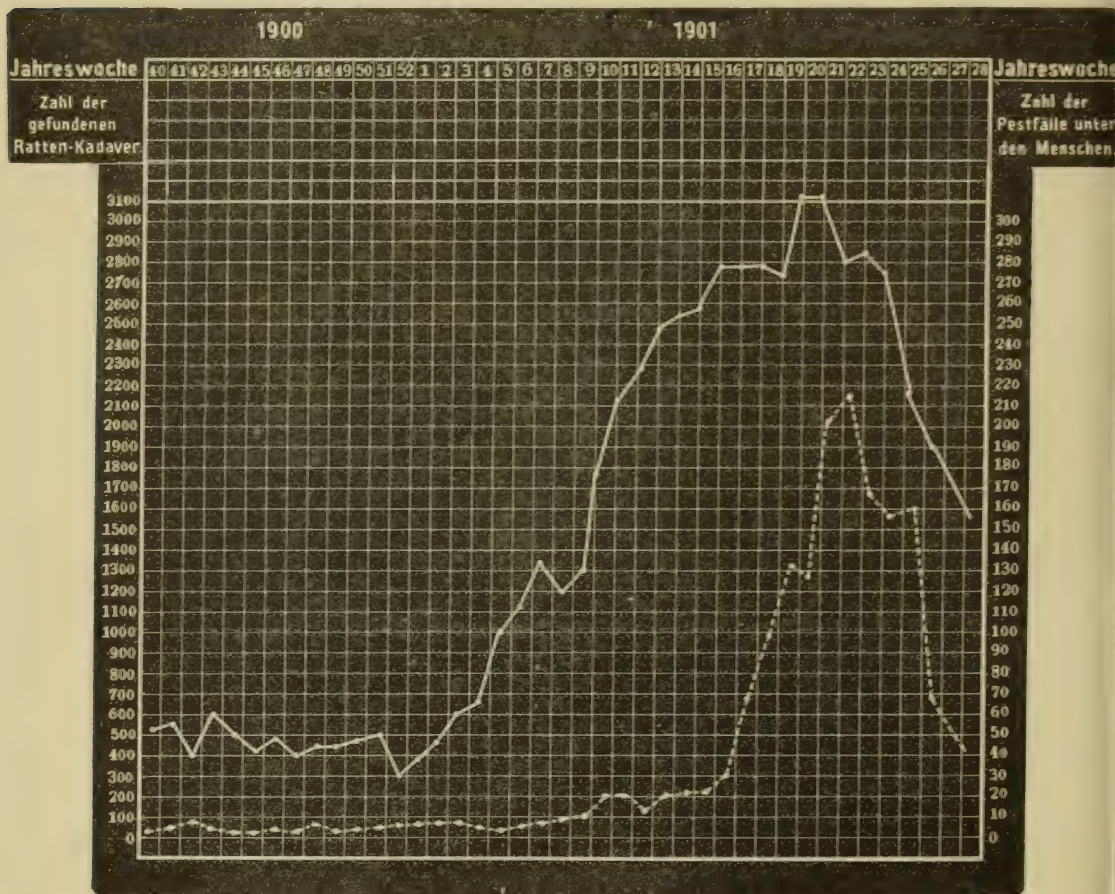
Besondere Bedeutung kommt den Schiffsratten zu. Durch diese wird am häufigsten die Pest in überseeische Länder verschleppt dadurch, daß die pestinfizierten Schiffsratten die Hafenratten mit Pest infizieren. Überall, wohin die Pest in den letzten Dezennien durch Schiffe verschleppt wurde — und dies trifft für fast alle größeren Häfen der Welt zu —, zeigte sie sich zuerst als Rattenkrankheit. Unter Umständen kann die Rattenpest sich als solche lange in Häfen halten, ohne daß Übertragungen auf den Menschen vorkommen. Ja, das ist in den europäischen Häfen, so z. B. Neapel, Athen u. a., die Regel gewesen. Kommt es aber zur Ausbreitung der Pest von den Ratten auf die Menschen, so treten überall die ersten menschlichen Erkrankungsfälle im Hafen

*Pestüber-
tragung von
der Ratte
auf den
Menschen.*

selbst unter den bei dem Löschen der Ladung beschäftigten Arbeitern oder den nächsten Anwohnern des Hafens auf. Die frühzeitige Erkennung der Rattenpest auf Schiffen ist daher, wie wir später sehen werden, die wichtigste Forderung für die Fernhaltung der Seuche von unseren Häfen.

Für die Übertragung der Pest von den Ratten auf den Menschen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die Infektion kann

Fig. 86.



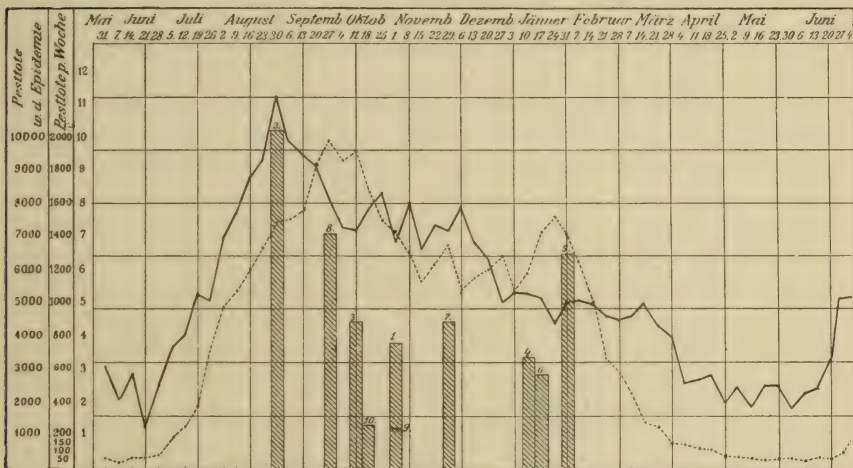
Beziehungen der Rattensterblichkeit (ausgezogene Linie) zur Pestmortalität des Menschen (punktierte Linie).

durch direkte Berührung der toten Ratten erfolgen. Die Exkrete der kranken Ratten (Fäzes und Urin) sind als Infektionsquellen für den Menschen wohl nur von geringer Bedeutung. Mit ihnen werden zwar unter Umständen große Mengen von Pestbazillen in Wohnungen, auf Schiffen usw. verbreitet, aber deren Resistenz ist hier, wo Licht und Austrocknung schädigend auf sie einwirken, nur verhältnismäßig gering. Von größerer Bedeutung sind nach den Feststellungen der indischen Pestkommission auch hier die Rattenflöhe, von denen feststeht, daß sie zum Teil auch auf die Menschen übergehen.

Liston untersuchte z. B. in einem pestverseuchten indischen Dorfe, wo nach größerem Rattensterben die Bewohner eines Gebäudekomplexes plötzlich von Flöhen in auffallender Weise belästigt wurden, eine größere Anzahl von Flöhen. Während er unter 246 Flöhen, die früher einmal bei Leuten unter normalen Verhältnissen gefangen waren, nur einen Rattenfloh (*Pulex cheopis*) feststellen konnte, waren unter den jetzt von den Menschen abgesammelten 30 Flöhen nicht weniger als 14 Rattenflöhe. Auch Fig. 87 gibt ein lehrreiches Beispiel für die Bedeutung der Rattenflöhe.

Verbitsky stellte fest, daß auch der gewöhnliche Floh des Menschen (*Pulex irritans*), der Hundefloh (*Pulex canis*) und der Katzenfloh (*Pulex felis*), die ebenfalls den Menschen angreifen, nicht selten auf Ratten als Gelegenheitsparasiten angetroffen werden. Es können also wohl gelegentlich auch diese Floharten den Infektionsstoff in sich aufnehmen. Auch von Ort zu Ort kann die Pest durch Rattenflöhe verbreitet werden, die von einzelnen Personen am Körper oder in den Kleidungsstücken verschleppt werden. Nicht selten entgeht der menschliche Überträger dabei selbst der Infektion. Aus verschiedenen Pestepidemien

Fig. 87.



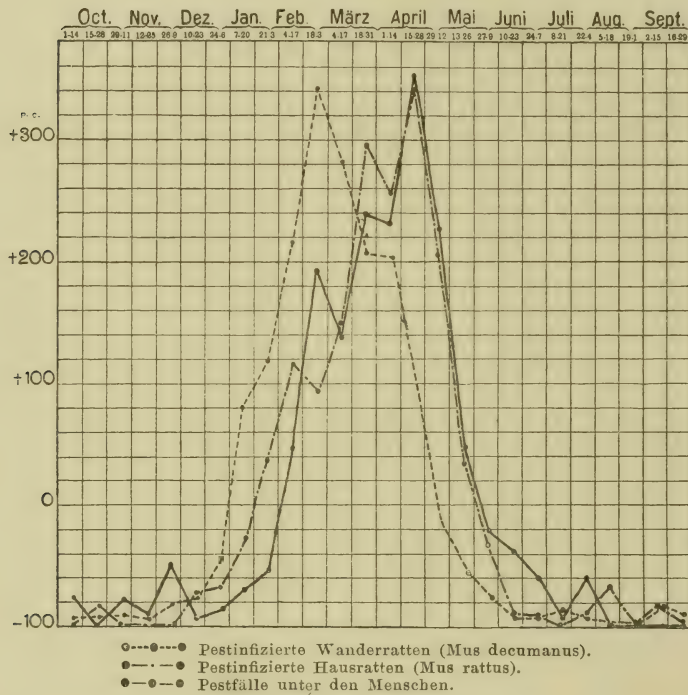
Beziehungen der im indischen Dorf Poona im Jahre 1908/09 ermittelten durchschnittlichen Zahl der Rattenflöhe [—] zu der Zahl der in den Jahren 1897—1908 wöchentlich im Durchschnitt dort vorgekommenen Pesttodesfälle unter den Menschen [.....] und zur Zahl der Gesamttodesfälle bei 10 in diesem Zeitraum vorgekommenen Epidemien [|||||]. (Nach einem Bericht der indischen Pestkommission.)

sind Erfahrungen in der Literatur mitgeteilt worden (*Liston, Tidswell* u. a.), nach denen an der Möglichkeit einer Übertragung der Pest von Ratten auf den Menschen durch Flöhe nicht mehr zu zweifeln ist. Von Mensch zu Mensch wird nach den in Indien gesammelten Erfahrungen der Pestbazillus durch Flöhe wohl nur selten übertragen. — Nach den Angaben von *Yersin* und *Nuttall* können übrigens auch Fliegen, wie experimentell festgestellt wurde, unter Umständen Pestbazillen aufnehmen und weitertragen, aber zu Infektionen werden sie nach Lage der Dinge nur selten führen.

Wenn wir uns nun noch fragen, wie sich in den endemisch verseuchten Ländern die Pest hält, so geben uns auch hier die bezüglich der Rattenpest gemachten Beobachtungen Aufschluß. Während der zwischen den einzelnen Epizootien liegenden Zeiträume hält sich die Pest unter denjenigen Ratten, die der Seuche infolge einer größeren Widerstandsfähigkeit nicht zum Opfer gefallen sind, wahr-

scheinlich als chronische Pest mit abgekapselten Herden, z. B. Abszessen, in denen lebende Pestbazillen enthalten sind. Ratten mit den Erscheinungen einer chronischen Pest begegnen uns nicht nur bei experimentellen Versuchen, sondern sie werden auch unter natürlichen Verhältnissen, wie die englisch-indische Pestkommission feststellte, nicht selten angetroffen. Was hier für die Rattenpest gesagt wurde, gilt auch für die Pest der Steppemurmeltiere Nord-Asiens (*Arctomys bobac*), die den nordasiatischen Pestherd unterhalten. Eine neue Epizootie beginnt von diesen Tieren aus erst dann, wenn sich durch Heranwachsen einer

Fig. 88.



Verhältnis der Rattenpest zur Menschenpest in Bombay Okt. 1905 bis Sept. 1906.

neuen, noch nicht durchseuchten Generation oder durch Zuwanderung neuer Ratten wieder empfängliche Tiere in großer Anzahl vorfinden. Die indische Pestkommission hat in Bombay die wichtige Tatsache festgestellt, daß die Rattenpestepizootie zuerst bei *Mus decumanus* aufzutreten pflegt; 14—16 Tage später breitet sie sich auch unter *Mus rattus* aus. An die Epizootie unter den letzteren schließt sich dann 2—3 Wochen später die Menschenpest an. Die in Fig. 88 wiedergegebene Tabelle läßt das deutlich erkennen.

Daß es auch Rattenpest geben kann, ohne daß eine Pestausbreitung unter den Menschen folgt, haben wir bereits erwähnt. Es sind dann die Bedingungen für ein Übergreifen der Infektion nicht gegeben, wie z. B. in den großen europäischen Hafenstädten mit den modernen hygienischen Einrichtungen und Häusern, die vor

dem Eindringen der Ratten geschützt sind. Dann kommen von Zeit zu Zeit auch wieder einzelne Übertragungen auf den Menschen vor. Diese Einzelerkrankungen, bei denen sich eine Infektion durch einen pestkranken Menschen in den von Ratten stark heimgesuchten Häusern nicht nachweisen läßt, sind charakteristisch für die Pestepidemiologie. Nach *Gotschlichs* Beobachtungen lassen sich bei den Pestepidemien in Ägypten zwei deutlich verschiedene Typen der Ausbreitung voneinander trennen. Im Sommer sind die Erkrankungen meist regellos über die ganze Ortschaft verstreut; es handelt sich fast ausschließlich um Beulenpest, für welche die Ratten als Infektionsträger anzusehen sind. Die Mortalität dieser Sommerepidemien beträgt durchschnittlich 45%. Im Winter dagegen treten in einzelnen Häusern und Familien gehäufte Erkrankungen auf, die auf Ansteckung von Mensch zu Mensch durch Inhalation zurückzuführen sind. Das enge Zusammenleben der Eingeborenen in den Wohnungen und wohl auch die Witterungsverhältnisse, die zu Erkrankungen der Atmungsorgane prädisponieren, bedingen ein wesentlich häufigeres Auftreten der hochinfektiösen und bösartigen primären Lungenpest. Die Mortalität der Winterepidemien beträgt infolgedessen durchschnittlich 72%.

Bekämpfung
und
Prophylaxe.

Bei der hervorragenden Bedeutung, die der Pest in handels- und verkehrspolitischer Beziehung zukommt, ist es erklärlich, daß sehr energische **Maßregeln gegen die Einschleppung und Verbreitung** der Seuche von den bedrohten Staaten angewandt werden. Die internationalen Maßnahmen, die von den Mächten vereinbart wurden, sind durch die Pariser Konvention im Jahre 1903 gegen früher wesentlich milder gestaltet worden, weil die fortschreitende Erkenntnis über die Übertragung der Seuche langdauernde Quarantänen, Zurückweisung aller möglichen, früher als „giftfangend“ verdächtigen Waren u. dgl. als überflüssig und daher für Handel und Verkehr verderblich erkennen ließ. Eine wichtige Forderung der international vereinbarten Abmachungen besteht darin, daß die einzelnen Staaten fortlaufend über etwaige Pesterkrankungen auch der anderen Länder gegenseitig unterrichtet und dadurch in die Lage versetzt werden, gegebenenfalls rechtzeitig Vorsorge zu treffen. Trotzdem wird sich eine Einschleppung der Pest nach Europa bei den heutigen ausgedehnten Verkehrsbeziehungen nicht immer vermeiden lassen; man muß vielmehr in den Hafenstädten immer mit ihr rechnen und demgemäß auf der Hut sein. Die einzelstaatlichen Maßnahmen gegen die Einschleppung durch den Schiffsverkehr beschränken sich auf die Beobachtung der Schiffe, die aus pestverseuchten Ländern kommen. Derartige Schiffe werden, wenn auf ihnen ein Pestfall vorkam oder wenn Rattenpest festgestellt wurde, 5 Tage in Quarantäne gelegt, die Passagiere werden isoliert oder beobachtet, eventuell auch passiv mit Pestserum immunisiert, das Schiff selbst aber wird von Ratten befreit und die Ladung und die Effekten der Reisenden desinfiziert. Der Schwerpunkt der Pestbekämpfung liegt nicht in internationalen, sondern in den innerstaatlichen Maßnahmen, die getroffen werden, sobald Pestfälle eingeschleppt sind.

Als Grundlage der Pestprophylaxe gilt die sichere und schnelle Diagnose der Krankheit, die nur durch die bakteriologische Untersuchung gewährleistet werden kann. Behufs sicherer Entscheidung in zweifelhaften Fällen müssen zentrale Untersuchungsstellen vorhanden sein, in denen jederzeit diagnostische Untersuchungen von bestimmten, in der Pestdiagnose besonders ausgebildeten Sachverständigen ausgeführt werden können. Es müssen weiterhin fliegende Pestlaboratorien zur Verfügung stehen, die den sofort an Ort und Stelle zu sendenden Bakteriologen mitgegeben werden.

Nach erfolgter Einschleppung der Pest in ein Land hat die Prophylaxe eine zweifache Aufgabe: 1. die Verhütung weiterer Infektionen von Mensch zu Mensch, namentlich die Verhütung des Ausbruches einer Lungenpestepidemie, und 2. die Bekämpfung und Ausrottung der Rattenpest.

Maßnahmen
gegen die
Verbreitung
der Pest
unter den
Menschen.

Die gesetzlichen Vorschriften (in Deutschland das Reichsseuchengesetz und dessen Ausführungsbestimmungen) fordern in erster Linie Meldung aller Pestfälle und aller pestverdächtigen Erkrankungen sowie obligatorische Leichenbeschau der unter pestverdächtigen Erscheinungen Verstorbenen. Alle Pestkranken sind auf das sorgfältigste abzusondern. Die strengste Isolierung, verbunden mit Maßnahmen zur Unschädlichmachung der Sekrete und Verhütung von Neuinfektionen, gilt besonders für die Lungenpest, da diese ungewöhnlich infektiös ist. Das Pflegepersonal muß hier Schutzmasken gegen die Inhalationsgefahr tragen, ebenso die Kranken selbst. In gleicher Weise sind — natürlich gesondert von den notorisch Kranken — alle verdächtigen Fälle abzusondern. Unter diesen haben wir wieder zwei Gruppen zu unterscheiden, die, voneinander getrennt, mindestens 5 Tage lang (entsprechend der Inkubationszeit) zu beobachten sind: 1. Krankheitsverdächtige, Personen, die schon irgendwelche pestverdächtige Erscheinungen bieten, bei denen aber die Diagnose durch die bakteriologische Untersuchung noch nicht gesichert ist, und 2. Ansteckungsverdächtige, Personen, die zwar völlig gesund sind, aber mit Pestkranken in Berührung waren. Pestkranke, die genesen sind, müssen so lange isoliert bleiben, bis die mehrfache bakteriologische Untersuchung sicher bewiesen hat, daß sie keine Pestbazillen mehr ausscheiden. Rekonvaleszenten von Pestpneumonie können, wie z. B. Gotschlich, Voges und Métin feststellten, noch mehrere Wochen nach der Genesung virulente Pestbazillen mit ihrem Sputum verstreuen. Die Absonderung ist in besonderen Hospitälern (Barackenlazaretten) vorzunehmen. Mit der Isolierung des Pestkranken hat die Desinfektion aller seiner Ausscheidungen, der Wäsche und sämtlicher Gebrauchsgegenstände sowie der ganzen Wohnung Hand in Hand zu gehen. Ob gesunde Bazillenträger bei der Pest vorkommen, darüber liegen einwandfreie Beobachtungen noch nicht vor. Jedenfalls spielen sie für die Verbreitung der Krankheit nicht eine derartig wichtige Rolle wie bei anderen Infektionskrankheiten (Gaffky).

Bekämpfung
der Ratten-
pest.

Die zweite Aufgabe der praktischen Pestbekämpfung besteht in den gegen die Rattenpest einzuleitenden Vorkehrungen. Die Hafenstädte sind am meisten bezüglich der Pesteinschleppung durch die „Pestrattenschiffe“ gefährdet. Auf der Pariser Internationalen Sanitätskonferenz 1910 wurden die Schiffe in verseuchte, verdächtige und reine eingeteilt, je nachdem Pestfälle unter Menschen oder Ratten an Bord während der Reise vorgekommen waren. Die Schiffsratten müssen möglichst vollständig vernichtet werden. Hierfür ist der Terminus technicus „Deratisation“ oder „Entrattung“ eingeführt. In den Hafenanlagen, wo die Ratten in den Getreidespeichern überall weit verbreitet sind, müssen alle nur irgend Erfolg versprechenden Maßnahmen zur Dezimierung dieser für die Pestverbreitung so eminent wichtigen Nager angewendet werden. Bei größerer Ausdehnung der Rattenpest hat sich ihre Bekämpfung auf ganze Stadtviertel oder die ganzen Städte zu erstrecken. Mit einem einzigen Verfahren allein wird man, wie die Erfahrungen in Bombay und Alexandrien gezeigt haben, der Rattenplage nicht Herr werden. Besondere Hoffnungen wurden in dieser Hinsicht auf die Verbreitung von Lockmitteln mit rattenpathogenen Bakterien gesetzt (s. S. 433). Nach den übereinstimmenden Experimenten von Kolle, Abel, Markl u. a. wissen wir jedoch, daß die Virulenz dieser Bakterien bei der weiteren Übertragung von Tier zu Tier nicht zunimmt, sondern zuweilen sehr bald nachläßt. Außerdem zeigen die Wanderratten diesen Giften gegenüber eine sehr verschiedene Empfänglichkeit. Eine eigentliche Epizootie größeren Umfanges läßt sich mit diesen rattenpathogenen Bazillen (*Bacillus Danysz*, *Ratinbazillus*, *Bacillus enteritidis* usw.) nicht erzeugen.

Auch das Auslegen von Giften (Phosphor, Strychnin, Meerzwiebelpräparate usw.) hat nur beschränkte Wirkungen, ebenso das Halten von rattenfangenden Tieren (Hunden, Katzen, Frettchen, Mungos). Viel wichtiger ist die Zerstörung der Brutstätten und Schlupfwinkel, die einen sehr wichtigen Teil der hygienischen Assanierung der pestverseuchten Städte und Dörfer ausmacht. Der Bau moderner Kanalisationssysteme mit glatten Wänden der Rohre und Durchspülung großer Wassermengen, ferner die schnelle Entfernung und sachgemäße Vernichtung allen Unrats aus Haus und Hof, das Anbringen von Gittern oder Zinkblechumwallungen, die das

Eindringen der Ratten in die Häuser verhindern, wird hier hauptsächlich in Erwägung zu ziehen sein. Wenn man alle diese Maßnahmen lange Zeit und gleichzeitig nicht nur in den einzelnen infizierten Häusern, sondern in dem ganzen Distrikt in der Umgebung des Pestherdes durchführt, wird man mit der Zeit auch Erfolge sehen. Jedenfalls genügt die einfache Wohnungsdesinfektion ohne Ungeziefervertilgung nicht, um einer Pestepidemie in einer von Ratten heimgesuchten Ansiedlung Herr zu werden.

Für Schiffe haben wir in dem von *Nocht* für diese Zwecke empfohlenen Generatorgas (Gasgemenge aus Stickstoff, Kohlenoxyd und Kohlensäure) und in dem Schwefeldioxyd Mittel, die sämtliche Ratten des Schiffes zu töten vermögen. Diese Gase werden in besonderen Apparaten (erstes in dem *Nocht-Giemsaschen*, letzteres in dem „Clayton“-Apparat) erzeugt und in das möglichst abgedichtete Schiff eingeleitet. Allerdings muß die Entrattung der Schiffe von Zeit zu Zeit wiederholt werden, da sich in jedem Hafen von neuem Ratten auf dem Schiffe einfänden. Den genannten Apparaten kommt für die Vernichtung der Schiffsratten und damit auch für die Verhütung der Pestverbreitung eine große Bedeutung zu.

Neben der Vernichtung der Ratten ist auch diejenige allen anderen Ungeziefers durchzuführen.

Durch einmaliges Überstehen der Pest erwirbt der Mensch eine **Immunität**, die meist lange Zeit andauert. Nur selten wird beobachtet, daß dieselben Personen mehrmals an Pest erkranken. Die späteren Erkrankungen pflegen in solchen Fällen meist sehr leicht zu verlaufen. Diese Erfahrung ist sehr alt und führte schon früh zu dem Grundsatz, in den Pestspitälern als Krankenwärter vorzugsweise solche Leute anzustellen, die als Zeichen überstandener Pest Narben von alten durchgebrochenen Pestbubonen aufwiesen. Auf frühe Zeiten datieren auch schon die ersten Versuche zurück, die eine Schutzimpfung des Menschen gegen die Pest zum Ziele hatten. Am Ende des 18. Jahrhunderts wurde bereits eine der Blatterninokulation analoge künstliche Einimpfung des Pestgiftes empfohlen. Mit Pesteiter infizierte Baumwolle wurde den zu immunisierenden Menschen auf die unverletzte Haut des Armes gebunden. Der Erfolg derartiger Maßnahmen war aber begreiflicherweise sehr gering; es starben viele der Behandelten an der Pest, und die Methode wurde darauf verlassen.

Pest-
Immunität.

Bevor wir zu der Methodik und den Aussichten der heute in Betracht kommenden Pestschutzimpfungsverfahren übergehen, müssen zum leichteren Verständnis in kurzen Zügen die Ergebnisse der Untersuchungen besprochen werden, welche die Immunisierung von Tieren mit Pestbazillen bezweckten.

Es gelingt durch Infektion mit lebenden, schwach virulenten Kulturen, Tieren gegen die Pest einen ziemlich hohen Immunitätsgrad zu verleihen. Die Tiere — Affen, Meerschweinchen, Ratten — machen eine mit deutlicher Bubonenbildung einhergehende leichtere Pesterkrankung durch und vertragen, wenn sie nach mehreren Wochen oder Monaten auf ihre Immunität geprüft werden, die vielfach tödliche Dosis einer virulenten Kultur selbst bei intraperitonealer Einverleibung. Die sichere und gleichmäßige Abschwächung der Virulenz der Pestkulturen ist allerdings nicht immer von Erfolg begleitet; man hat sie zu erreichen gesucht durch Einwirkung höherer Temperaturen (50° C), ferner durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure, Alkohol usw.) und durch langdauernde Züchtung der Kulturen bei 38—40° C. Die einzelnen Peststämme verhalten sich hier, wie *Hetsch* durch seine systematischen Untersuchungen zeigen konnte, ganz verschieden; während einzelne

Immu-
nisierung von
Tieren.

Stämme bis unmittelbar vor ihrem Absterben ihre alte Virulenz beibehalten, gelingt eine Virulenzverminderung bei anderen leicht. Auch den verschiedenen Tierarten gegenüber ist die Virulenz der so behandelten Kulturen meist ungleich. Stämme, die für Meerschweinchen völlig apathogen geworden sind, können z. B. Affen in geringen Dosen akut töten.

Auch durch die Vorbehandlung mit abgetöteten Kulturen gelingt bei mehrfachen Injektionen die Immunisierung von Ratten. Doch hat nach den Untersuchungen von *Kolle* und *B. Otto* die auf diese Weise erzielte Immunität keinen so hohen Grad wie die durch Injektion von lebenden abgeschwächten Kulturen erreichte. Die Abtötung der Kulturaufschwemmungen muß, wenn anders der immunisierende Effekt nicht verloren gehen soll, äußerst vorsichtig erfolgen; am meisten empfiehlt sich eine einstündige Erwärmung auf 65° C. Wie bei jeder aktiven Immunisierung tritt der Impfschutz etwa 4 Tage nach der Injektion ein und ist erst nach etwa 7 bis 10 Tagen voll entwickelt. Seine Dauer wird auf mehrere Monate zu bemessen sein.

Schutz-
impfung.

Für die Schutzimpfung des Menschen kommen verschiedene Verfahren in Betracht. *Haffkine* verwendete Bouillonkulturen, die 6 Wochen lang bei 25—30° C gezüchtet und dann durch einstündiges Erhitzen auf 65° C abgetötet wurden. Wenn die Prüfung durch Aussaat auf Agarplatten Sterilität ergeben hatte, wurde 0·5% Phenol zugefügt. Der Gehalt der Flüssigkeit an Bakterienleibern wurde nach dem Grade der Trübung im Vergleiche zu einer bekannten Testflüssigkeit abgeschätzt. Die Injektionsdosis sollte für Erwachsene 2·0—3·5 *ccm*, für Kinder unter 10 Jahren 0·1—0·5, für ältere Kinder 1·0—2·0 *ccm* betragen, doch wurden diese Dosen später wesentlich erhöht (bis zu 20 *ccm* für Erwachsene). 10 Tage nach der ersten Impfung sollte eine zweite mit größerer, je nach der Intensität der ersten Reaktion zu bemessender Dosis vorgenommen werden. Die Reaktion, die einer derartigen Impfung folgt, ist individuell verschieden; meist besteht sie in Temperatursteigerung (bis 39° C), allgemeinem Unwohlsein, Kopfschmerz und Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Impfstelle. Nach 24—48 Stunden sind diese Erscheinungen in der Regel abgelaufen.

Die Deutsche Pestkommission (*Gaffky*, *Pfeiffer*, *Sticker*, *Dieudonné*) ging bei der Bereitung des von ihr empfohlenen Impfstoffes von frischen, möglichst virulenten Pestagarkulturen aus, die in Bouillon oder Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 1 bis 2 Stunden im Schüttelapparat bei 65° C abgetötet wurden. Nachher wurde der Aufschwemmung 0·5% Phenol zugefügt. Dieser Impfstoff hat dem Bouillonimpfstoff gegenüber die Vorteile, daß er gleichmäßiger dosiert, auf seine Reinheit besser geprüft und auch im großen leichter hergestellt werden kann. Die Impfdosis für Erwachsene entspricht einer ganzen Agarkultur und enthält wesentlich mehr Antigen, als die höchsten verwendeten Mengen des *Haffkineschen* Impfstoffes; sie entspricht etwa 80—100 *ccm* des letzteren. Die Reaktionen nach der Injektion dieses Impfstoffes sind ziemlich stark und von einem oft mehrere Tage anhaltenden Fieber begleitet. Die immunisierende Wirkung des Agarimpfstoffes ist, wie vergleichende Tierversuche bewiesen, der des Bouillonimpfstoffes überlegen. Diese

Tatsache ist außer durch die höhere Antigenmenge wohl auch dadurch zu erklären, daß in der Bouillonkultur während des langen Wachstums die Virulenz der Pestbakterien sehr abnimmt oder der Antigenapparat durch Fermente geschädigt wird, während für den Impfstoff der Deutschen Pestkommission vollvirulente Agarkulturen verwendet werden.

Dem Vorgange der Deutschen Pestkommission folgend, verwenden auch die Japaner einen Agarimpfstoff, der aber zu einer zweizeitigen Impfung dient; er enthält im Kubikzentimeter 6 mg Agarkulturmasse und wird zuerst in einer Dosis von 1 ccm und nach 8 Tagen in einer solchen von 2 ccm eingespritzt.

Eine weitere Schutzimpfungsmethode ist von *Lustig* und *Galeotti* angegeben worden. Diese Autoren extrahieren nach Behandlung von Pestkulturen mit schwacher Kalilauge die immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern. Durch Fällung und Trocknung des Rückstandes entsteht ein Impfpulver, das genau dosierbar und lange Zeit haltbar ist. Als Injektionsdosis wird für einen Erwachsenen 2–3 mg der Substanz, in Wasser gelöst, angegeben. — *Terni* und *Bandi* empfahlen zur Injektion das bei 50° fraktioniert sterilisierte und mit 0.5% Phenol, 0.25% Natriumkarbonat und 0.75% Kochsalz versetzte Peritonealexsudat pestinfizierter Meerschweinchen. *Shiga* wendete eine kombinierte Behandlung mit abgetöteten Kulturen und Pestserum an, durch die bedeutend mildere Reaktionen hervorgerufen werden sollen.

Wenn auch diese Verfahren im Tierversuch zweifellos immunisierende Wirkungen erkennen lassen, so sind doch für die praktische Durchführung von Schutzimpfungen an Menschen bisher nur die beiden erstgenannten Methoden in größerem Umfange herangezogen worden.

Mit dem *Haffkineschen* Impfstoff sind in Indien sehr umfangreiche Impfungen ausgeführt worden. Die von *Haffkine* selbst u. a. mitgeteilten sehr günstigen Ergebnisse konnten allerdings von anderen Beobachtern, so z. B. von *Bitter*, nicht völlig bestätigt werden; immerhin geht aber aus dem großen statistischen Material hervor, daß die Schutzimpfung unbestreitbare praktische Erfolge hat. Der Krankheitsverlauf war bei den Geimpften nach dem übereinstimmenden Urteil der indischen Ärzte wesentlich leichter und ein tödlicher Ausgang seltener.

So berichtet z. B. *Liston*, daß im Jahre 1907 von den Bewohnern eines indischen Dorfes 602 geimpft wurden und 796 ungeimpft blieben. Es erkrankten an Pest unter den ersteren 20, unter den letzteren 98; die Mortalität betrug im ersten Falle 25%, im zweiten 50%. In einem anderen Dorfe wurden 176 Personen geimpft und 194 blieben ungeimpft. Der Prozentsatz der Erkrankungen betrug unter ersteren 1.7%, unter letzteren 11.3%, der der Todesfälle 33.3 bzw. 59.9%. In einem dritten Bezirk erkrankten von 178 geimpften Einwohnern 14, von 260 ungeimpften 87 (7.8% bzw. 33.7%), während der Prozentsatz der Todesfälle 21.4 bzw. 45.4% betrug. Der Impfschutz hält, wie die Nachforschungen der indischen Pestkommission ergaben, nur verhältnismäßig kurze Zeit, höchstens 6 Monate, an.

Mit dem Impfstoff der Deutschen Pestkommission sind Schutzimpfungen in größerem Maßstabe anscheinend nur in Java vorgenommen worden. Die gleichzeitige energische Durchführung anderer bewährter Bekämpfungsmaßnahmen und die ungleichen Verhältnisse hinsichtlich der Infektionsgefahr, in der die Geimpften und die Nichtgeimpften vielfach lebten, ließen ein Urteil über den Einfluß der Impfung auf die Morbidität nicht zu. Bezüglich der Mortalität unter den Erkrankten aus beiden Gruppen sollen sich nach dem Bericht *de Raadts* keine auffälligen Unterschiede gezeigt haben. Wenn daher auch ein Urteil über die Wirksamkeit dieses Impfstoffes beim Menschen noch nicht möglich ist, so kann er doch auf Grund der Tierversuche den anderen aufgezählten Impfstoffen in Bezug auf Immunisierungskraft mindestens als gleichwertig

an die Seite gestellt werden; er verdient vor dem *Haffkineschen* namentlich wegen der besseren Kontrollierung der Reinheit den Vorzug.

Die Japaner wollen mit ihrem Agarimpfstoff gute Erfolge erzielt haben. Bei einer in der Stadt Yuasa ausgebrochenen Pestepidemie wurde, wie *Kitasato* berichtet, fast die ganze Bevölkerung geimpft, worauf die Epidemie bald erlosch. Von den 5587 Personen, die sich einer zweimaligen Impfung unterzogen, erkrankte niemand, unter den 905 nur einmal Geimpften erkrankten 2.

Untersuchungen über die Verwendbarkeit lebender abgeschwächter Kulturen zur Schutzimpfung des Menschen verdanken wir *Kolle*, *Otto* und *Strong*. Die ersten Versuche wurden von ihnen in Manila an zum Tode verurteilten Verbrechern angestellt. Es zeigte sich, daß von dem verwendeten Stamm eine ganze Agarkultur vertragen wurde: bei keiner der mit dieser Dosis behandelten 42 Personen wurden irgend welche dauernden Schädigungen festgestellt. Das Serum von 24 Geimpften zeigte bei der Prüfung spezifische Agglutinationswirkung gegenüber frischen virulenten Pestbazillen und entfaltete auch im Tierversuch ausgesprochene Schutzwirkungen. Die Auswahl der zu Schutzimpfungen zu benutzenden Kulturen muß, wie *Kolle* und *Strong* betonen, mit besonderer Sorgfalt getroffen werden. Nur Stämme, die in Dosen von 2 Agarkulturen Meerschweinchen nicht mehr zu töten vermögen, dürfen als hinreichend abgeschwächt auch zur Schutzimpfung des Menschen zugelassen werden. Die Verwendung lebender abgeschwächter Kulturen wird — daran ist nach den Ergebnissen der Tierversuche kein Zweifel — wesentlich bessere Erfolge haben als die Impfung mit abgetöteten Kulturen.

Zusammenfassend läßt sich über die praktische Bedeutung der Schutzimpfung folgendes sagen: Die aktive Immunisierung des Menschen wird zu Zeiten von Pestepidemien ein wertvolles Unterstützungsmittel für die Bekämpfung der Seuche bieten, da die Schutzimpfung eine deutliche, wenn auch nicht absolute und für lange Zeit anhaltende Immunität gegen Pest beim Menschen hervorruft; sie kann aber keinesfalls die anderen Bekämpfungsmaßnahmen entbehrlich machen. Die Impfung käme wohl in erster Linie in Betracht, wenn es sich um den Schutz von kleineren Bevölkerungsgruppen an Bord von Schiffen, in Kasernen usw., eventuell auch von Bewohnern von Pesthäusern handelt. Empfehlenswert ist sie aber auch für besonders exponierte Personen, Ärzte, Krankenpfleger und Menschen, die mit der Reinigung von Pesthäusern zu tun haben.

Wo es darauf ankommt, beim Menschen einen unmittelbar nach der Impfung einsetzenden Impfschutz zu erzielen, ist die passive Immunisierung heranzuziehen, d. h. es sind dem Menschen die Schutzstoffe, die sein Organismus bei der aktiven Immunisierung selbst bilden muß, mit dem Blutserum gegen Pest immunisierter Tiere fertig gebildet einzuverleiben (s. S. 453).

Pestserum.

Wenn man Tiere zuerst mit abgetöteten, dann mit lebenden Pestkulturen in steigenden Dosen längere Zeit vorbehandelt, erhält man ein *Pestserum*, das neben den spezifischen Agglutininen, deren Verwendung in der Diagnostik bereits besprochen wurde, und außer Präzipitinen auch spezifische Bakteriolyse und Bakteriotropine enthält. Diese

Stoffe stellen die hauptsächlich wirksamen Substanzen des Pestserums dar. Daneben sind an seiner antiinfektiösen Wirkung spezifische Stoffe mitbeteiligt, über deren Natur wir noch nichts näheres wissen.

Verschiedene Pestserum-Präparate sind im Handel erhältlich. Die Wertbestimmung des Serums geschieht derart, daß man Ratten (Mäuse eignen sich weniger!) abgestufte Mengen des Serums, und zwar jede Dosis bei 2 Tieren, intraperitoneal einspritzt und die Tiere gleichzeitig durch Schwanzwurzelstich infiziert. Die niedrigste noch wirksame Dosis stellt den Titer des Serums dar. Das „Pariser Pestserum“ wird im Institut Pasteur nach den Angaben von *Roux* und *Dujardin-Beaumetz* durch Immunisierung von Pferden gewonnen, das „Berner Pestserum“ wird im Schweizer Serum- und Impfinstitut zu Bern ebenfalls an Pferden hergestellt. *Lustig* behandelt Pferde mit seinem aus Pestkulturen gewonnenen Nukleoprotein und will dadurch ein Serum erzielen, das, abgesehen von seinen bakteriziden Eigenschaften, auch antitoxisch wirken soll. Ein vorwiegend antitoxisches Serum will *Markl* dadurch hergestellt haben, daß er Tiere mit den in Bouillonkulturen gebildeten löslichen Pesttoxinen behandelte. Wie wir bereits früher sahen, ist die Bildung löslicher Pesttoxine bisher nicht sicher erwiesen, deshalb muß man auch der Wirksamkeit eines derartigen antitoxischen Pestserums sehr skeptisch gegenüberstehen. Bisher sind jedenfalls keinerlei Erfahrungen mitgeteilt worden, welche die Angaben *Markls* bestätigen.

Das Serum lange vorbehandelter Tiere übt auch gewisse antiendotoxische Wirkungen aus, wie es für alle mit Bakterienleibern hergestellten Sera gilt. Jedoch beruhen diese Wirkungen nicht auf dem Gehalt an antitoxischen Antikörpern, sondern sind dem Vermögen zuzuschreiben, die toxischen Proteine (Endotoxine) mit Hilfe von Komplementen abzubauen. Die antiendotoxische Wirkung der Pestsera ist, da sie nicht wie bei den antitoxischen Seris beliebig gesteigert werden kann, sondern sehr begrenzt ist, für die Therapie kaum von Bedeutung.

Auch die Versuche von *Terni-Bandi*, ein antitoxisches Serum dadurch zu erzeugen, daß Maultiere und Ochsen mit dem Peritonealexsudat und mit Saft der Bubonen von pestinfizierten Meerschweinchen immunisiert werden, haben nicht zur Gewinnung eines wirksamen Pestserums geführt.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit der genannten Pestsera im Tierversuch haben ergeben, daß dem Pariser und dem Berner Serum ausgesprochen antiinfektiöse Eigenschaften zukommen. Wenn man Meerschweinchen oder Ratten vor der Infektion oder gleichzeitig mit ihr eine wirksame Dosis Pestserum intraperitoneal injiziert, gelingt es bei dem größten Teil der Tiere, den Tod selbst bei der Anwendung der mehrfach tödlichen Menge von Pestkultur zu verhindern. Es tritt also zweifellos eine Schutzwirkung zutage, die sich auch gegenüber der durch Inhalation erzeugten Lungenpest bei Tieren demonstrieren läßt. Anders hingegen ist es, wenn die Serumdosis nach erfolgter Injektion gegeben wird. Hier wirkt das Serum nur, solange die Pestbazillen sich noch nicht im Körper verbreitet haben, also nur in den ersten Stunden nach der Infektion. Sobald sich die Erreger aber in den Drüsen und Organen oder bei der Inhalationspest in dem Lungengewebe angesiedelt haben, ist das Serum nicht imstande, den Tod der Tiere zu verhindern; es wirkt hier nicht lebensrettend, sondern höchstens lebensverlängernd. Von einer eigentlichen Heilwirkung kann also nicht die Rede sein.

Genau ebenso liegen die Verhältnisse beim Menschen. Auch hier ist das Pestserum von Nutzen zur Erzielung einer passiven Immunität und es ist daher für Schutzimpfungen bereits in großem Maßstabe verwendet worden. Die vom Institut Pasteur und vom Berner Seruminstitut für die Schutzimpfung empfohlenen Dosen des Serums betragen 10–20 *cem.* Der Injektion folgen häufig Gelenkschmerzen und urtikariaähnliche Hautausschläge, Folgeerscheinungen, wie wir sie ja bekanntlich auch nach der Injektion größerer Mengen von Diphtherieserum oft auftreten sehen und die in erster Linie als Reaktion des Körpers auf die Einverleibung des artfremden Eiweißes aufzufassen sind.

Wie bei jeder passiven Immunisierung tritt der Impfschutz sofort ein; er ist aber nur von kurzer Dauer und besteht im allgemeinen kaum länger als 3–4 Wochen. Ganz abgesehen von der

Immunisierung mit Pestserum.

Schwierigkeit der Beschaffung großer Mengen des Serums, kommt aus diesem Grunde eine passive Immunisierung nur für kleine Verhältnisse in Betracht, wo eine drohende Gefahr eine sofortige Immunisierung notwendig macht, z. B. bei den Passagieren und Mannschaften von pestinfizierten Schiffen, bei Ärzten, Pflegern und Angehörigen pestkranker Menschen usw. In bezug auf die Höhe und die Dauer des Impfschutzes ist jedenfalls die aktive Immunisierung des Menschen der passiven weit überlegen. Vielleicht ist die Kombinierung der beiden Immunisierungsarten geeignet, die Vorteile und Nachteile der Einzelverfahren auszugleichen. Versuche, die *Jatta* und *Maggiore* an Ratten vornahmen, scheinen zu dieser Hoffnung zu berechtigen.

Serum-
therapie.

Die **Serumtherapie** der Pest ist in Indien und Oporto in größerem Maßstabe angewandt worden. Die statistischen Angaben, die wir über ihre Erfolge besitzen, sind leider wenig beweiskräftig, da über völlig gleichartige Kontrollfälle, die nicht mit Serum behandelt wurden, nur spärliche Mitteilungen vorliegen. Erfolg kann man sich jedenfalls von der Serumbehandlung nur versprechen, wenn sie möglichst frühzeitig eingeleitet wird und große Dosen wiederholt zur Anwendung kommen. Zunächst sollen 20—40 *ccm* intravenös, dann an den folgenden Tagen je 40 *ccm* subkutan gegeben werden. Bei schweren Erkrankungen sind die Mengen auf das Doppelte zu erhöhen und nötigenfalls noch häufiger zu wiederholen. Die Ansichten der einzelnen Beobachter über die Wirkung des Pestserums auf den klinischen Verlauf der Krankheit gehen weit auseinander. Die meisten sahen nur bei leichten Fällen einen Erfolg, bei schwereren Fällen dagegen folgte der Seruminjektion höchstens eine vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens und ein kurz dauernder Abfall der Temperatur; das Leben wurde günstigenfalls um einige Tage verlängert. Die nicht allzu günstigen Resultate der Serumbehandlung beim pestkranken Menschen stehen also mit den Ergebnissen der Tierversuche sehr wohl im Einklang. Das antiinfektiös wirkende Pestserum kann nur dann Erfolge zeitigen, wenn noch keine stärkere Vermehrung der Pestbazillen im Körper erfolgt ist und noch keine ausgesprochenen Krankheitserscheinungen eingetreten sind. Solange wir ein spezifisch antitoxisch wirkendes Pestserum nicht besitzen, werden die Erfolge der Serumtherapie keine durchschlagenden sein. Die Aussichten auf die Herstellung eines solchen Serums sind nach den bisherigen Erfahrungen sehr gering.

Literatur.

- Dieudonné* und *Otto*, Pest. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 4, 1912.
Musehold, Die Pest und ihre Bekämpfung. Bibl. v. *Coler*, Bd. 8. Berlin, A. Hirschwald, 1901.
Müller und *Poech*, Die Pest. *Nothnagels* Handbuch d. spez. Path. u. Therap., Bd. 5. Wien 1900.
Abel, Zur Kenntnis des Pestbazillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897.
Gaffky, *Pfeiffer*, *Sticker*, *Dieudonné*, Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission. Arbeiten aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 16, 1899.
Frosch, Die Pest im Lichte neuerer Forschungen. Berliner klin. Wochenschr., 1900.
Kolle, Die Pest. Die Deutsche Klinik, Bd. 2. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1901.
R. Koch, Über die Verbreitung der Bubonenpest. Deutsche med. Wochenschr., 1898.

- Gaffky*, Maßregeln zur Bekämpfung der Pest. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 33, 1901.
- Kossel* und *Nocht*, Über das Vorkommen der Pest bei den Schiffsratten und seine epidemiologische Bedeutung. Arbeiten aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 18, 1901.
- Kister* und *Schumacher*, Untersuchung von pestverdächtigen Ratten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, 1905.
- Gotschlich*, Neuere epidemiologische Erfahrungen über die Pest in Ägypten. Festschrift für *R. Koch*. Jena, G. Fischer, 1903.
- Kolle*, *Hetsch* und *Otto*, Weitere Untersuchungen über Pest, im besonderen über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 48, 1904.
- Koch*, v. *Behring*, *Pfeiffer*, *Kolle* und *Martini*, Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums. Klin. Jahrb., Bd. 9.
- Kolle* und *Otto*, Untersuchungen über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 45.
- Markl*, Über Pesttoxine. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 24 u. 29. — Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 37 u. 42.
- Kolle* und *Strong*, Pestschutzimpfung mit abgeschwächten lebenden Kulturen. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
- Schottelius*, Hygienische Rundschau, 1901.
- Kitasato*, Zeitschr. d. med. Gesellsch. zu Tokio, Bd. 11. — Preliminary note on the bacillus of bubonic plague. Lancet, 1894. — Die Pest in Japan. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, 1909.
- Wyssokowitsch* und *Zabolotny*, Annales de l'Institut Pasteur, 1897.
- Aoyama*, Mitteil. der med. Fakultät der kaiserl. japan. Universität zu Tokio, Bd. 3, 1895.
- Wassermann* und *Leuchs*, Die Methoden der Schutzimpfung des Menschen gegen Pest. Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*, Bd. 1, 1908.
- Kolle* und *Krumbein*, Technik der Darstellung des Pestserums. Ebenda, Bd. 2, 1909.
- Maßnahmen zur Vernichtung der Ratten im Hamburgischen Staate. Hamburg 1902.
- Gauthier* und *Rayband*, Recherches expérimentales sur le rôle des parasites du rat dans la transmission de la peste. Revue d'hygiène, T. 25, 1904. — Les puces du rat. Compt. rendus sc. biol., T. 68, 1910.
- Reports on Plague Investigations in India. (*Lamb*, *Liston*, *Petrie*, *Rowland*, *Tidswell*, *Mc Coy* und *Martin*.) Journ. of Hygiene, Vol. 6, 1906. Referiert in Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 40, 42, 45.
- Swellengrebel* und *Horsen*, Über das Vorkommen von Rattenpest ohne Menschenpest in „klaudestinen Herden“. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt.-Krankh., Bd. 79, 1915.
- Yersin*, La peste bubonique. Ann. Pasteur, 1894, 1895, 1897, 1907.
- Bericht der österreichischen Pestkommission. Wiener klin. Wochenschr., 1897.
- Rothschild*, Die auf Ratten gefundenen Floharten. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 39, 1907.
- Haffkine*, Les inoculations antipestueuses. Zentralbl. f. Bakt., Ref. Bd. 39, 1907.
- Döll* und *Warner*, Beiträge zum Nachweis der Pestbazillen in Rattenkadavern mittelst der Thermopräzipitationsreaktion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskh., Bd. 84, 1911.
- Pfeiler W.*, Die Erkennung der bakteriellen Infektionskrankheiten mittelst der Präzipitationsmethoden. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere, Bd. 18, 1917.

22. VORLESUNG.

Staphylokokken-Krankheiten.

Geschicht-
liches.

Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß *Billroth*, als er die variable „*Coccobacteria septica*“ im Eiter von Wunden beobachtete, neben anderen Mikroorganismen Staphylokokken und höchstwahrscheinlich zuweilen auch Streptokokken gesehen hat. Auch das von *Klebs* beschriebene „*Mikrosporon septicon*“ ist vielleicht nichts anderes als der Staphylokokkus gewesen. Die bakteriologischen Methoden waren indessen damals noch nicht so weit entwickelt, daß man die mikroskopisch wahrgenommenen Mikroben in Reinkultur hätte züchten können. Deshalb sind auch die vor der Entdeckung der festen Nährböden gemachten Versuche, die Artkonstanz der bei Wundinfektion gefundenen Mikroorganismen und ihre ätiologische Rolle zu beweisen, gescheitert. Erst als die Arbeiten von *Robert Koch* über die Wundinfektionskrankheiten erschienen waren, konnten die Beobachtungen von *Ogston* und *Pasteur* über das Vorkommen von Kokken im Eiter bei bestimmten Wundinfektionen, namentlich bei Phlegmonen und Furunkeln, weiter geprüft werden. Es war vor allen Dingen der Göttinger Chirurg *J. Rosenbach*, der durch Kulturversuche das regelmäßige Vorkommen der Staphylokokken bei gewissen Wundinfektionen nachwies. *Garré*, *Krause*, *Passet*, *Schimmelbusch* haben dann durch Versuche an Menschen und Tieren die ätiologische Bedeutung der Staphylokokken weiter erhärtet, und später sind durch die Beobachtungen von *van de Velde*, *Leber*, *M. Neisser*, *Kolle*, *R. Otto* u. a. die Auffassungen über die Natur der Staphylokokken und der durch sie bedingten Krankheiten weiter vertieft worden.

Staphylo-
kokken.
Morphologie.

Die **Staphylokokken** oder Traubenkokken verdanken ihren Namen der Eigenschaft, daß sie sich in flüssigen und festen Nährböden gern in Form von Trauben aneinander lagern. Man sieht im hängenden Tropfen neben einzelnen oder zu zweien gelagerten Kokkenindividuen größere Haufen, die lebhaft an die Form einer Weintraube erinnern. Auch im gefärbten Präparate kommt die Traubenform der aneinandergelagerten Kokken zum Ausdruck (Taf. 29, Fig. 1). Die Kokken besitzen keine Bewegungsorgane, obwohl sie eine lebhafte Molekularbewegung aufweisen. Die einzelnen Individuen einer Kultur sind nicht alle gleich; ihre Größe schwankt zwischen 0.7—1.2. Die größeren Exemplare sind meist wohl solche, die in der Teilung begriffen sind. Außerdem werden Schwankungen in der Größe der Kokken durch die Temperaturen, bei denen das Wachstum stattfindet, und durch die Beschaffenheit des Nährbodens bedingt.

Die basischen Anilinfarbstoffe nehmen die Staphylokokken rasch und gut auf. Bemerkenswert ist indessen, daß sie sich auch mit einigen sauren Anilinfarbstoffen, z. B. Eosin, Aurantia, und mit Hämatoxylin ziemlich gut färben lassen. Bei Anwendung des *Gramschen* Färbeverfahrens erscheinen sie dunkelblau. Wenn man die sogenannte vitale Färbung anwendet, d. h. die Kokken

im lebenden Zustande in stark verdünnte Methylenblaulösungen bringt, erscheinen sie im hängenden Tropfen wie kleine Ringe, in deren Mitte sich eine feine Linie hinzieht. *Nakanishi* hält die Ringe für die Zellmembran und die im Innern der Zellen bei der Vitalfärbung sichtbaren Körnchen für Kerne oder Kernäquivalente, während andere Autoren sie für *Babes-Ernstsche* Körperchen ansprechen. Die neueren Angaben von *Unna* über die Bildung von Tochterindividuen, die unvollkommen geteilt sind, innerhalb der einzelnen Individuen bedürfen noch der Bestätigung. In gefärbten Präparaten, die aus Eiter hergestellt sind, findet man die Staphylokokken meistens zu Haufen zwischen den Zellen liegend, zuweilen auch im Innern von Leukozyten; daneben kommen Einzelkokken und Diplokokken vor, ja selbst kurze Ketten von 3—4 Einzelindividuen können von den Staphylokokken gebildet werden.

In **Kulturen** wachsen die Traubenkokken am besten bei Sauerstoffzutritt, aber auch unter anaeroben Verhältnissen findet eine gewisse Vermehrung statt. Die Temperaturgrenzen, innerhalb deren eine Vermehrung erfolgt, sind zwischen 10—40°C gelegen; das Optimum liegt bei 25—38°C. In der Reaktion der Nährböden sind die Staphylokokken nicht sehr wählerisch. Auch in sehr konzentrierten Nährlösungen (bis zu 50% Zuckergehalt) erfolgt Wachstum. Am besten sagt ihnen eine schwach alkalische Reaktion zu, doch findet auch in stark alkalischen Nährböden und selbst bei schwach saurer Reaktion eine geringfügige Vermehrung statt. Außerordentlich üppig vermehren sie sich in Bouillon und Peptonwasser, wobei diese Nährmedien stark getrübt werden. Da die unbeweglichen Kokken ziemlich schwer sind, sinken sie zum Teil unter und bilden einen starken Bodensatz. In Lackmusmolke wird Alkali gebildet. Auf festen und in flüssigen (Molke, Milch, Bouillon, Peptonwasser) Nährböden erzeugen die Staphylokokken Säuren, ebenso auch im Eiter; diese meist flüchtigen Fettsäuren bedingen den unangenehmen Geruch der Kulturen und des Eiters. Gelatine wird verflüssigt; die Kolonien gewinnen dadurch ein ziemlich charakteristisches Aussehen, daß sie als runde, gelbliche Scheiben in einer Vertiefung liegen, die aussieht, als ob sie mit einem Locheisen ausgeschlagen wäre (Taf. 29, Fig. 2). Bemerkenswert ist das Vorkommen von auffallend kleinen Kolonien auf der Oberfläche von festen Nährmedien. Ähnlich wie bei den Diphtheriebakterien, Pestbazillen u. a. finden wir neben der Mehrzahl der großen und recht üppig entwickelten Kolonien solche, die auch nach mehrtägigem Wachstum ganz geringe Dimensionen aufweisen, sogenannte Zwergkolonien. Impft man von solchen kleinen Kolonien auf frische Nährböden ab, so entstehen wieder große Kolonien neben kleinen. Die Staphylokokken neigen zur Symbiose mit den verschiedensten Mikroorganismen, nicht nur in Kulturen, sondern auch im Tierkörper.

Die Traubenkokken bilden in Kulturen **Pigment**, jedoch nur bei Gegenwart von Sauerstoff. Läßt man auf schräg erstarrten Agarröhrchen Staphylokokken z. B. unter einer Schicht von Öl wachsen und verhindert auf diese Weise den Luftzutritt, so bleibt die Farbstoffbildung aus. Das Pigment ist in Wasser unlöslich und kann mit Eisessig in der Hitze extrahiert, mit Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol ausgeschüttelt und dann aus den Lösungen kristallinisch gewonnen werden. Die Farbstoffbildung ist zur Differenzierung der Arten benutzt worden. Man

Kulturelles Verhalten.

Pigmentbildung.

unterscheidet *Staphylococcus aureus*, *citreus* und *albus*, je nachdem das in Kulturen entstehende Pigment goldgelb, zitronengelb usw. erscheint. Es gibt stark und schwach Farbstoff bildende Kulturstämme. Wie weit darauf eine sichere Artdifferenzierung zu basieren ist, soll später bei der Besprechung der Agglutination erörtert werden. Lange auf Nährböden fortgezüchtete Kulturen büßen die Fähigkeit, Pigment zu bilden, häufig ein.

*Ferment-
wirkungen.*

Von den anderen biologischen Eigenschaften der Staphylokokken sollen hier zunächst die wichtigsten erwähnt werden, die sich auf die von den Staphylokokken sezernierten **Fermente und Giftstoffe** beziehen. Bei Wachstum in Gelatine zeigt sich die Wirkung eines Fermentes, das die Gelatine verflüssigt (Gelatinase). Diese tryptische Wirkung wurde schon von *Rosenbach* festgestellt und dann von *Claudio Fermi* quantitativ mit Hilfe der Thymogelatine studiert. Die aus Eiweiß und Leimsubstanzen erzeugten Stoffe sind Protogelatosen. Man kann dieses Ferment aus Bouillonkulturen mittelst Filtration durch Bakterienfilter von den Kokken trennen. Auch eiweißlösende Fermente erzeugt der wachsende Staphylokokkus. Sie werden an der Verflüssigung der Serumnährböden erkannt.

*Hämolsin-
bildung.*

Größere Bedeutung für die Pathologie besitzt die Bildung eines anderen Fermentes, des Hämolsins. Die **Hämolsinbildung** der Staphylokokken wurde zuerst von *R. Kraus* beobachtet auf Agarplatten, die mit Blutkörperchen und Staphylokokken bestrichen und dann der Bruttemperatur ausgesetzt waren. Nach *M. Neisser* läßt sich das Hämolsin am besten aus Bouillonkulturen gewinnen, die längere Zeit bei 37° C gehalten werden. Die Hämolsinbildung beginnt etwa am 7. Tage, um zwischen dem 11. bis 15. Tage ihre Höhe zu erreichen. Nicht in jeder Nährbouillon kommt es zu starker Hämolsinbildung. Das Hämolsin wirkt im Reagenzglase fermentartig auf das Stroma der roten Blutzellen, sodaß aus ihnen der rote Farbstoff austritt. Der Nachweis des Hämolsins wird in der Weise erbracht, daß man Bouillonkulturen der Staphylokokken durch Bakterienfilter filtriert; das Filtrat wird, nachdem seine Keimfreiheit erwiesen ist, zu Blutkörperchen, die nach mehrmaligem Auswaschen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt sind, in fallenden Dosen zugesetzt. Die Mischungen verbleiben 1 Stunde im Thermostaten bei 37° C, dann 24 Stunden im Eisschrank. Die Hämolyse kann eine vollständige und unvollständige sein (s. Taf. 29, Fig. 4). Im ersteren Falle enthalten die Röhrchen nur klare Hämoglobinslösungen und die farblosen Stromata der Blutzellen als Bodensatz; bei unvollständiger Hämolyse ist nur ein Teil der roten Blutzellen seines Hämoglobins beraubt, es bleibt ein Bodensatz von unveränderten roten Blutkörperchen übrig. Je mehr man sich bei quantitativen Versuchen der Grenze nähert, desto geringer wird das gelöste Hämoglobin, das dann nur einen schmalen Ring oberhalb des Bodensatzes bildet (sog. Kuppe). Die Hämolsine der Filtrate von Staphylokokkenkulturen wirken in Verdünnungen, die zur Lösung der roten Blutkörperchen nicht mehr ausreichen, agglomerierend auf die letzteren. Verschiedene Stoffe, z. B. Salze, wirken hemmend auf die Hämolsinwirkung der Staphylokokkenfiltrate.

Ein weiteres Sekretionsprodukt der Staphylokokken ist das **Leukozidin**. *van de Velde* fand, daß das Pleuraexsudat von Kaninchen, die mit Staphylokokkenkultur intrapleural infiziert waren, Leukozyten stark schädigende und auflösende Eigenschaften besaß. Mischt man solches Pleuraexsudat mit frischen Leukozyten, so sieht man unter dem Mikroskop, wie die Eiterzellen zunächst unbeweglich werden, Kugelform annehmen und dann eine Körnung aufweisen. Später quellen sie und können sich nach kurzer Zeit unter Auffaserung völlig auflösen. Auch durch die bioskopische Methode kann man nach *M. Neisser* das Leukozidin nachweisen. Man versetzt frische Eiterzellen, die Methylenblau zu einer farblosen Verbindung reduzieren, mit einer dünnen Methylenblaulösung und abgestuften Mengen von Leukozidin. Der Inhalt derjenigen Röhren, in denen die Schädigung oder Abtötung der Leukozyten durch das Leukozidin erfolgt, bleibt blau gefärbt, weil in ihm die Leukozyten das Methylenblau nicht in die Leukoverbindung überführen, der Inhalt der anderen Röhren wird infolge der reduzierenden Tätigkeit der Leukozyten entfärbt.

*Leukozidin-
bildung.*

Die Staphylokokken erzeugen ferner bei ihrem Wachstum im Tierkörper Stoffe, welche die Orgazellen schädigen. Bei langwierigen Staphylokokkeneiterungen kommt es zu Amyloidentartung, am leichtesten in der Niere (vgl. S. 462).

Außer diesen sezernierten Giftstoffen enthalten die Leiber der Kokken Substanzen, die stark reizend und entzündungserregend wirken. Namentlich üben die Kokken auf Leukozyten eine Attraktion aus, sie wirken ausgesprochen **positiv chemotaktisch**. *Leber* zeigte, daß man durch Injektion von abgetöteten Staphylokokkenkulturen in die Kornea eine starke Ansammlung von Eiterzellen in der vorderen Augenkammer (Hypopyon) als Folge dieser chemotaktischen Wirkung erzielen kann. Auch bei subkutaner Injektion ist die entzündungserregende und nekrotisierende Wirkung der Staphylokokken sehr gut an Tieren zu studieren. Durch die Größe der so entstehenden Infiltrate lassen sich die entzündungserregenden Fähigkeiten der verschiedenen Staphylokokkenstämme quantitativ bestimmen (*Tavel*). Die Bakterienleiber sind im übrigen für den Gesamtorganismus außerordentlich wenig akut giftig; man kann z. B. von abgetöteten Agarkulturen größeren und kleineren Versuchstieren gewaltige Mengen (mehrere Kulturen) intraperitoneal oder intravenös einverleiben, ohne daß es zu allgemeinen Vergiftungserscheinungen kommt; nur bei langdauernden Eiterungen scheinen Giftwirkungen chronischer Art aufzutreten.

*Chemotaktische
Wirkungen.*

Die löslichen Stoffe der Staphylokokken lassen sich sowohl durch Ausschütteln von Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung, wie auch in Filtraten von Bouillonkulturen nachweisen. Hierbei ist aber immer zu bedenken, daß die löslichen Stoffe nicht notwendigerweise sezerniert zu sein brauchen, sie können auch aus zerfallenen und ausgelaugten Kokkenleibern stammen.

Die **Resistenz** der Staphylokokken gegen schädigende Einflüsse und Desinfektionsmittel ist recht erheblich. Diffuses Tageslicht tötet sie selbst in Wochen nicht ab, dem direkten Sonnenlicht können sie mehrere Stunden, ja Tage widerstehen. Auch gegenüber der Eintrocknung zeigen sie eine bedeutende Resistenz. Aufschwemmungen der Staphylokokken, an Seidenfäden an-

Resistenz.

getrocknet, enthalten oft noch nach Wochen entwicklungsfähige Keime. Wärmegrade von 80° müssen 1 Stunde und solche von 70° 2 Stunden einwirken, um sie zu vernichten. Ebenso ist gegenüber chemischen Mitteln die Widerstandsfähigkeit der Staphylokokken nicht unerheblich. Sie sind von den nicht sporenbildenden Bakterien wohl die resistantesten und bilden daher eines der geeignetsten Objekte für die Prüfung von Desinfektionsmitteln. Selbst 1prom. Sublimatlösung und 5proz. Karbolsäure muß längere Zeit einwirken, mindestens 5—10 Minuten, um eine Abtötung der Kokken herbeizuführen. Bei der Anstellung derartiger Versuche spielen die Bedingungen, unter denen die Prüfung vorgenommen wird, eine große Rolle. Die Konzentration der Kulturaufschwemmung, die Temperaturen, bei denen die Einwirkung des Desinfektionsmittels erfolgt, die Art, wie die Staphylokokken mit dem Desinfektionsmittel in Berührung gebracht werden, ob in angetrocknetem Zustande oder in flüssigen Nährmedien suspendiert, das Medium, in dem sie aufgeschwemmt sind: alle diese Faktoren sind von Einfluß und erklären die zum Teil sehr abweichenden Resultate, die verschiedene Untersucher oft mit dem gleichen Desinfektionsmittel erhalten haben. Außerdem weisen die einzelnen Staphylokokkenstämme aber nicht unerhebliche Differenzen in ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber den Desinfektionsmitteln auf. Es gibt resistente und wenig resistente Stämme. Es ist auch versucht worden, mit chemischen Mitteln eine Abtötung der Staphylokokken im Gewebe herbeizuführen. Das einzige Mittel, dem solche Eigenschaften zukommen, ist wohl das Jodoform. Bei Kontakt mit dem lebenden Gewebe wird aus ihm Jod abgespalten, das in statu nascendi abtötend auf die Traubenkokken einwirkt. In vitro hat das Jodoform gar keine Wirkung, denn in Gelatine, auf Agar und in Bouillon findet, selbst wenn ihnen große Mengen von Jodoform zugefügt sind, ein üppiges Wachstum der Traubenkokken statt, weil hier kein Jod abgespalten wird.

*Tier-
pathogenität.*

Die meisten Tiere sind für experimentelle Staphylokokkeninfektion wenig empfänglich, wie denn überhaupt die Staphylokokken in der **Tierpathologie** eine nur bescheidene Rolle spielen. Meerschweinchen sind für Versuche mit Staphylokokken ganz unbrauchbar. Mäuse, namentlich weiße, können durch intraperitoneale oder subkutane Injektion kleiner Mengen von Staphylokokken getötet werden. Es kommt zu Abszeßbildung an der Injektionsstelle und zu Vermehrung der Staphylokokken im Blut bzw. Peritonealexsudat. Sehr störend für Versuche an Mäusen ist aber der Umstand, daß sich außerordentlich große Unterschiede in der Empfänglichkeit einzelner Individuen zeigen. Mäuse sind deshalb weder zur Virulenzprüfung, noch für Immunisierungsversuche praktisch brauchbar. Das geeignetste Tier für diese Zwecke ist noch das Kaninchen, wenngleich auch seine Empfänglichkeit für Staphylokokken keineswegs eine gleichmäßige ist. Bei allen Tierversuchen mit Staphylokokken sind außerdem noch die beträchtlichen Virulenzschwankungen in Rechnung zu ziehen, welche die verschiedenen Stämme untereinander und die einzelnen Stämme im Verlauf längerer Fortzucht aufweisen. Entsprechend der Zahl der Kulturübertragungen nimmt die Virulenz konstant ab, durch Tierpassagen aber läßt sie sich steigern. Bei subkutaner und intramuskulärer Einverleibung

entstehen bei Kaninchen meist nur lokale Infiltrate, phlegmonöse Entzündungen mit nachfolgender Abszedierung, selten kommt es von hier aus zur Pyämie und im Anschluß daran zu Organmetastasen, die den Tod des Tieres zur Folge haben. Nicht selten verlaufen die Staphylokokkeninfektionen bei den Kaninchen chronisch und sind von Mischinfektionen begleitet (Brustseuche). Bei intrapleuraler oder intraperitonealer Einverleibung kann man indessen durch Staphylokokkenkulturen, wenn diese genügend virulent sind und nicht zu geringe Dosen gewählt werden, Kaninchen mit Sicherheit unter dem Bilde der Pyämie töten. Bei intravenöser Einverleibung sind die meisten Staphylokokkenstämme, die frisch aus Krankheitsherden isoliert sind, für Kaninchen in Dosen von $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{3}$ Öse 24stündiger Agarkultur tödlich. Es kommt zur Bildung von Eiterherden in den Nieren, im Herzmuskel und Knochenmark. In diesen Organen lassen sich durch Kultur und in Schnitten zahlreiche Staphylokokken nachweisen. Die Entwicklung einer Endokarditis kommt bei Kaninchen bei traumatischer Schädigung der Herzklappen nach intravenöser Injektion der Kokken, wie *Wyssokowitsch* zeigte, sehr leicht zustande. Aber auch ohne vorhergehendes Trauma fanden *Ribbert* und *J. Koch* häufig endokarditische Veränderungen bei den nach intravenöser Einverleibung von Staphylokokken verendeten Kaninchen. Bei jungen Tieren entwickeln sich, wie *Rosenbach* und *Ullmann* sowie *Lexer* fanden, nach intravenöser Injektion wenig virulenter Kulturen chronische osteomyelitische Prozesse, namentlich dann, wenn durch ein Trauma an den Knochen oder Gelenken eine lokale Gewebsschädigung hervorgerufen wird. Diese verlaufen ebenso wie die Osteomyelitis des Menschen mit Sequesterbildung, Epiphysenlösung, Wachstumshemmung und Gelenkvereiterung. *Rodet* und *Courmont*, *Deslongchamps* und *F. Dumont* sahen bei ganz jungen Kaninchen typische osteomyelitische Prozesse („Furunkel des Knochenmarks“) auch ohne jedes Trauma nach intravenöser Injektion der Staphylokokkenkultur sich entwickeln. Am Auge der Kaninchen kann man durch virulente Staphylokokken ein Kornealgeschwür und Hypopyon hervorrufen, wenn man kleine Mengen der Kultur in eine oberflächliche Hornhautwunde einreibt. Wenn das Blut der Kaninchen, sei es durch Einverleibung von Kulturaufschwemmung, sei es spontan nach lokalen Staphylomykosen mit Traubenkokken überschwemmt wird, treten diese auch in Urin und Galle über. Während die Leber hierbei selten herdförmige Erkrankungen aufweist, erkrankt die Niere fast stets in Form einer Glomerulonephritis. Im Anschluß an diese entwickeln sich teils in der Rinden-, teils in der Marksubstanz Eiterherde. Die Ansiedlung der Kokken in der Marksubstanz erfolgt, wie *J. Koch* zeigte, längs der Harnkanälchen und ist auf die Bildung von Nierenzylindern, auf denen die Kokken wuchern, zurückzuführen. Von diesen streifenförmigen Eiterherden aus entstehen wahrscheinlich die Abszesse der Rinde sekundär (Taf. 29, Fig. 3). Bei den auf hämatogenem Wege auch beim Menschen entstehenden Nierenabszessen spielen sich ähnliche Vorgänge ab. Die eitrigen Erkrankungen der Niere im Anschluß an Furunkel, Phlegmonen, staphylomykotische Wundvereiterungen und Abszesse sind beim Menschen keineswegs selten und deuten darauf hin, daß bei der Eliminierung von Staphylokokken die Niere eine gewisse Rolle spielt. Die auf Versuche mit Staphylokokken an Kaninchen gegründete Behauptung mancher Autoren, daß physiologisch die Niere ein Exkretions-

organ für die Kokken sei, kann aus den Versuchen von *J. Koch* nicht gefolgert werden. Es sind vielmehr immer pathologische Vorgänge, und zwar Embolien der Kapillargefäße, welche die letzte Ursache für die Ausscheidung der Kokken durch die Niere darstellen.

Die Niere besitzt offenbar eine ziemlich große Affinität zu den Giften der Staphylokokken. Außer am Herzen finden sich bei jeder generalisierten Staphylokokkeninfektion die stärksten Veränderungen an der Niere. Man muß hier zwischen lokalen und allgemeinen Wirkungen unterscheiden. Die Allgemeinschädigung der Niere kennzeichnet sich nach *Ribbert* durch „Blässe und Vergrößerung des Organes, an dem die Rindenzeichnung verwaschen ist, und durch eine trübe Schwellung der epithelialen Elemente“ und ist als die Folge einer Wirkung der Toxine aufzufassen. Diese letzteren haben eine besondere Affinität zu den Epithelzellen der Niere. Das gleiche Verhalten weist nach *Ribbert* die Herzmuskulatur auf, die am häufigsten Sitz lokaler Abszesse ist und Degeneration und Verfettung erkennen läßt.

Auch für die Infektiosität der Staphylokokken sind von *Bail* (S. 252) die Aggressine als notwendig hingestellt worden. Der Autor hat seine Theorie durch Versuche mit den Staphylokokkenaggressinen zu stützen versucht, die aus dem Exsudat intrapleural infizierter Kaninchen gewonnen wurden. Aber diese Versuche haben eine Infektionsbeförderung bei den mit untertödlichen Dosen infizierten Kaninchen nicht ergeben. Dagegen scheinen die sog. Aggressine, d. h. Giftstoffe aus aufgelösten Kokken enthaltende Pleuraexsudate der Kaninchen, gute immunisierende Wirkungen zu haben (*Hoke*).

Staphylokokken-
erkrankungen beim
Menschen.

Um die längere Zeit bezweifelte ätiologische Bedeutung der Staphylokokken über allen Zweifel zu erheben, haben *Garré, Schimmelbusch, Bockhart, Netter, Kaufmann, Bumm, Wasmuth, Büdinger, Azua* und *Mendoza* u. a. **Versuche am Menschen**, und zwar meist an ihrem eigenen Körper angestellt. Es ist gelungen, durch Verreibung der Staphylokokken-Reinkulturen auf der Haut schwere Phlegmonen und Furunkel hervorzurufen und durch subkutane Einspritzung Abszesse zu erzeugen. Die zu den Versuchen benutzten Staphylokokkenkulturen stammten aus Eiterprozessen oder Osteomyelitisherden des Menschen. Es ist wichtig hierauf hinzuweisen, weil nicht alle Staphylokokken, die wir z. B. auf gesunder Haut finden, wirklich auch für den Menschen pathogen sind. Es gibt saprophytische und pathogene Staphylokokken. Die Differenzierung soll weiter unten besprochen werden.

Verschiedene Experimentatoren haben bei diesen Versuchen aber auch negative Erfolge gehabt, wenn sie die Staphylokokken in die Haut einrieben. Es entstanden nur leichte ekzematöse Veränderungen an der Haut oder gar nur Bläschen, die rasch vergingen. Offenbar sind in diesen Fällen Kulturen, die für den Menschen wenig pathogen waren, benutzt, oder die Versuche wurden an Menschen, die für diese Infektion nicht empfänglich waren, ausgeführt.

Durch **Staphylokokkeninfektion** können beim Menschen klinisch und pathologisch-anatomisch außerordentlich verschiedene Krankheitsprozesse hervorgerufen werden. Wir haben die Staphylokokken als Erreger von **Phlegmonen**, von **Drüseneiterungen**, von **Panaritien**, **Abszessen**, von **Sepsis** und **Pyämie**, namentlich im Anschluß an Puerperalinfektionen, zu betrachten; auch bei gewissen **Ekzemen** sind wahrscheinlich Staphylokokken hauptsächlich mitbeteiligt. Zusammen mit den Streptokokken spielen die Traubenkokken in der chirurgischen Pathologie eine große Rolle als Erreger der eitrigen, mit Phlegmone oder Entzündung der serösen Häute einhergehenden Wundinfektionskrankheiten. Die Häufigkeit ihres Vorkommens als Krankheitserreger ist seit Einführung der Antisepsis und Asepsis sehr viel geringer geworden.

Staphylokokken finden sich vergesellschaftet mit Streptokokken nicht nur bei Wundinfektionen, sondern kommen auch bei Krankheitsprozessen, die durch andere Mikroorganismen bedingt sind, als **Mischinfektionserreger** vor, so namentlich bei Tuberkulose, Aktinomykose und Diphtherie. In den ersten Zeiten der bakteriologischen Forschung sind die Staphylokokken außerdem häufig als die Erreger von Krankheiten proklamiert worden, deren spezifische Ursache auch heute noch unbekannt oder erst später entdeckt ist.

Die klinische Form der Staphylokokkenkrankungen ist außerordentlich verschiedenartig. Da Lokalisationen der Kokken und Herdbildung sich in fast allen Organen oder serösen Häuten finden können, muß das Krankheitsbild große Unterschiede aufweisen. Bei allen ausgedehnteren Infektionen, namentlich bei akuter Osteomyelitis, Puerperaleiterung, Phlegmone, Wundeiterung und Sepsis, bestehen Allgemeinsymptome einer schweren Infektion und Fieber; letzteres weist in der Regel keinen irgendwie regulären Typus auf. Nur bei Furunkulose kann Fieber und allgemeines Ergriffensein fehlen. Die Zahl der weißen Blutzellen ist, sobald die Staphylokokken in größerer Menge im Blute kreisen, erhöht. Bei schweren Infektionen lassen sich die Staphylokokken kulturell im Blute nachweisen (Pyämie).

Die örtlichen Symptome der Staphylokokkenkrankung sind diejenigen der Entzündung, die infolge der fermentartig wirkenden, toxischen, zellnekrotisierenden Stoffe der Staphylokokken stets in eitrige Einschmelzung (Abszeßbildung) bzw. Nekrotisierung der infizierten Gewebe und ihrer nächsten Umgebung übergeht. Starke Schmerzhaftigkeit ist charakteristisch für die Lokalherde und für die Schwellung der regionären Lymphdrüsen.

Klinisch wichtig ist die Tatsache, daß die verschiedenen Formen der Staphylokokkeninfektion ineinander übergehen können. Zum Teil hängt das direkt mit der Verschleppung der Infektionserreger durch den Blut- oder Lymphstrom zusammen. Metastasenbildung ist bei den zuerst lokalen Staphylokokkenkrankungen im Gegensatz zu den Infektionen des Menschen mit Streptokokken sehr häufig. Nach *Lenhartz* fanden sich unter 22 Fällen von Staphylokokkensepsis bei 95%, unter 160 Fällen von Streptokokkensepsis bei 35% Metastasen. Vielleicht ist diese auffällige Tatsache mit darauf zurückzuführen, daß die Staphylokokken bei den Einschmelzungsprozessen des Gewebes in größere Blutgefäße, Arterien oder Venen, durchbrechen, wodurch eine Ausbreitung der Kokken in alle Organe stattfindet. Es kommt zur Bildung von infektiösen Emboli und multiplen Abszessen, zu Endokarditis, Pyämie. Aber auch ohne direkten Einbruch größerer Mengen staphylokokkenhaltigen Eiters kann es von Abszessen, Wundeiterung, Phlegmonen, Peritonitis usw. aus zur Allgemeininfektion oder zur Entstehung von metastatischen Herden auf dem Wege der Blutbahn kommen. Diese Tatsache beweist, daß ununterbrochen von jeder örtlichen Staphylokokkenkrankung das Virus in die Lymph- und Blutgefäße eindringt.

Schon sehr bald nachdem man in der Lage war, mit den Reinkulturen von Traubenkokken zu experimentieren, wurde auf Grund der Tierversuche und der Beobachtungen am Menschen als Ursache der Ansiedlung und Verbreitungsmöglichkeit der Staphylokokken der primären

Gewebsschädigung eine große Bedeutung zugemessen. Seit den Arbeiten von *Grawitz*, *Rosenbach*, *Orth* und *Wyssokowitsch* und den neueren Untersuchungen von *Aschoff*, *Kronacher* und *Biondi* ist diese Gewebsschädigung, sei es durch mechanische, sei es durch chemische oder thermische Traumen, von den meisten Forschern, die sich mit dieser Frage experimentell beschäftigt haben, immer wieder betont worden. Offenbar können die Toxine der Staphylokokken oder vielleicht auch die Toxine anderer Mikroorganismen oder Körperstoffwechselprodukte, welche die Organe schädigen (Diabetes), eine Ursache für die Ansiedlung der Kokken sein. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß metastatische und sekundäre Kokkenansiedlungen im Anschluß an lokale Erkrankungen meist in den Organen erfolgen, deren Zellen die größte Affinität zu den Staphylokokkentoxinen haben (*v. Lingelsheim*, *Muscattello* und *Ottaviano*).

Von besonderer Wichtigkeit für die Bedeutung der Staphylokokken als Wundinfektionserreger sind die Erfahrungen des Weltkrieges 1914/18 geworden. Es kann als feststehend betrachtet werden, daß der Zustand der Gewebe nach einer Verletzung von ausschlaggebendem Einfluß für die Ansiedlung der Staphylokokken ist. Während bei Verletzungen mit glatten Wundrändern, z. B. bei einfachen Weichteildurchschüssen, die mit Kleiderfetzen oder von der Haut hineingelangten Kokken häufig nicht zur Infektion der Wunden führen, wird durch jede Quetschung, Zertrümmerung oder Zerreißung der Gewebe, wie sie z. B. fast stets als Folge der Granatsplitterverletzungen beobachtet wurden, ein günstiger Boden für die Staphylokokkeninfektion gesetzt, wie auch für andere Wundinfektionskeime. Wir müssen also die lokale Disposition, bedingt in der traumatischen Schädigung der Gewebe, die durch allgemeine Herabsetzung der Resistenz, Blutungen usw. noch verstärkt werden kann, in weit höherem Maße, als es vor dem Kriege der Fall war, für die Entstehung der Wundinfektionen, vor allem der schweren Staphylokokkeninfektionen in Rechnung setzen. Die Ansiedlung der Staphylokokken und ihre pathogene Wirkung auf die Gewebe leistet auch der Vermehrung vieler anderer Wundinfektionserreger, vor allem der Streptokokken, und mit diesen zusammen auch dem Wachstum anaërober Bakterien Vorschub.

Die Staphylokokken sind der Typus der Entzündungserreger, wie umgekehrt die Entzündungen, die sie hervorrufen, vom Standpunkte des Pathologen als Typus der Entzündung betrachtet werden können. Die 4 Kardinalsymptome der Entzündung sind bei jeder lokalen Staphylokokkenkrankung deutlich ausgesprochen. Allerdings steht beim Fortschreiten des Entzündungsprozesses im Vordergrund die Auswanderung der weißen Blutkörperchen, bedingt durch die chemotaktische Wirkung der Staphylokokken. Die Staphylokokken werden dabei von den Leukozyten aufgenommen und zum Teil zerstört, zum Teil auch weiter transportiert. Besonders charakteristisch für den Verlauf der lokalen Entzündungsvorgänge ist aber die Einschmelzung des Gewebes, die durch die Toxine der Staphylokokken bedingt wird. Diese führen eine Nekrose der Gewebszellen und später auch der Leukozyten selbst herbei. Der Eiter wird dann dünnflüssig und die morphologischen Elemente in ihm sind außerordentlich spärlich.

*Disposition
für
Staphylo-
kokken-
erkrankun-
gen.*

Voraussetzung für die Entstehung der Staphylokokkeninfektionen ist eine **allgemeine und örtliche Disposition**. Der gesunde Mensch ist für sie im allgemeinen nicht sehr empfänglich, es bedarf vielmehr für ihr Zustandekommen einer gewissen Schädigung, sei es des Gesamtorganismus, sei es einzelner Gewebe oder Organe. Bekannt ist, daß Diabetiker auffallend häufig an Furunkulose und Pyodermien leiden, und daß diese Krankheiten bei ihnen besonders heftig zu verlaufen pflegen. Man muß annehmen, daß die Zuckerharnruhr nicht nur die allgemeine Empfänglichkeit des Menschen für Staphylokokkeninfektionen erhöht, sondern häufig auch eine besondere lokale Disposition der Haut bedingt. Diabetiker neigen bei Körperanstrengungen zu Schweißausbrüchen, wobei es besonders leicht zu Schädigungen und Defekten der Epidermis kommt. Sicher ist aber auch die Ernährung der Haut bei diesen und anderen Stoffwechselkranken meistens eine schlechte.

Es gibt aber auch Menschen, die, ohne direkt krank zu sein, vielleicht infolge einer gewissen Vulnerabilität der Haut oder der Schleimhäute, zu Staphylokokkeninfektionen außerordentlich disponiert sind. Man beobachtet ferner, daß Personen, die einmal an Staphylokokkeninfektion, z. B. an einer Furunkulose des Nackens, des Gesäßes oder anderer Körperteile gelitten haben, immer wieder in derselben Weise erkranken, sobald die gleichen Schädlichkeiten vorhanden sind, die die erste Erkrankung mitausgelöst hatten, z. B. Reiben der Halsbinde bei Soldaten, Druck des Sattels beim Reiten usw. Bei der Entstehung der Furunkel ist das Primäre vielleicht in einer Störung der Funktion der Talgdrüsen zu suchen. Sobald dort Sekretstauung statthat, kommt es leichter zu einer Vermehrung der eingegebenen Infektionserreger. Wir haben neben der allgemeinen also eine lokale Disposition.

Immunität.

Inwieweit beim Menschen eine natürliche **Immunität** gegen Staphylokokkeninfektion vorkommt, ist sehr schwer festzustellen. Wahrscheinlich besteht eine solche meist in ziemlich hohem Grade, denn trotz der großen Verbreitung der pathogenen Traubenkokken erkranken viele Menschen, auch wenn sie nachgewiesenermaßen häufig und intensiv mit diesen Eitererregern in Berührung kommen, nie an Staphylokokkeninfektionen. Auch Tiere zeigen, wie wir bereits besprochen, eine natürliche Immunität, vor allem gegen die für den Menschen pathogenen Traubenkokken. Eine künstliche Immunität läßt sich bei Tieren auf verschiedene Weise erzeugen. Kaninchen können durch Vorbehandlung mit abgetöteten und später mit abgeschwächten Staphylokokken sogar gegen die intravenöse Injektion vollvirulenter Kulturen aktiv immunisiert werden. Es gelingt allerdings nicht, jedem Tiere Immunität zu verleihen. Viele Tiere gehen durch Organschädigung, vor allen Dingen Amyloiddegeneration oder Nierenerkrankung, bedingt durch die toxischen Stoffe, ein. Bei der Entstehung einer aktiven Staphylokokkenimmunität spielen sicher die phagozytären Vorgänge eine große Rolle, denn man sieht, wie bei aktiv immunisierten Tieren die Staphylokokken außerordentlich rasch, viel rascher als bei Kontrolltieren, von den Leukozyten aufgenommen werden. Es entstehen, wie die Untersuchungen von *Wright* und *Neufeld* gezeigt haben, durch die Immunisierung auch bakteriotrope Stoffe, die die Bakterien geeigneter für die Aufnahme durch Phagozyten machen. Damit ist aber nicht ge-

sagt, daß den Bakteriotropinen für die Entstehung der Staphylokokkenimmunität und die Wirksamkeit des Staphylokokkenserums eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, denn es sind im Immunserum auch für Staphylokokken bakterizide Stoffe nachweisbar. Je nach der Art der Vorbehandlung lassen sich bei Tieren mit den Staphylokokkenkulturen experimentell auch andere Antikörper in verschiedener Menge erzeugen. Auf Injektion von Leukozidin reagieren Kaninchen mit der Bildung von Antileukozidin, das die Leukozyten gegen die auflösenden Stoffe der Staphylokokken schützt. Behandelt man die Kaninchen mit Hämolsin vor, so antwortet der Tierkörper mit der Produktion von Antihämolsin. Dieser spezifische Antikörper wird auch bei Menschen nach Ablauf oder während des Bestehens von spontanen Staphylokokkeninfektionen gefunden. Wenngleich in diesen Fällen der Gehalt des Blutes an Antihämolsinen bedeutend geringer als der bei künstlich immunisierten Tieren erzielte ist, so kann er doch diagnostisch verwertet werden (*Neisser, Bruck, Michaelis, Weichardt, Coenen*). Das Antihämolsin paralyisiert in vitro wie ein echtes Antitoxin die Hämolsine sämtlicher pathogener Staphylokokken.

Agglutinine.

Spritzt man Kaninchen längere Zeit Agarkulturen der Staphylokokken intravenös ein, so kommt es zur Bildung von **Agglutininen**, die zur Differenzierung der pathogenen und saprophytischen Traubenkokken benutzt werden können. Ein Serum, das mit pathogenen Staphylokokken hergestellt ist, agglutiniert, wie *Kolle und Otto, Kutscher und Konrich, Klopstock und Bockenheimer* nachwiesen, saprophytische Staphylokokken nicht, und umgekehrt läßt sich mit saprophytischen Staphylokokken kein Serum herstellen, das pathogene Traubenkokken zur Häufchenbildung bringt. In Übereinstimmung mit diesen Versuchen steht die Tatsache, daß alle diejenigen Staphylokokken, die von einem hochwertig agglutinierenden Traubenkokkenserum in starken Verdünnungen beeinflusst werden, auch Hämolsine und Leukozidine bilden, während umgekehrt die nicht von dem Serum agglutinierten saprophytischen Kokken auch kein Hämolsin und kein Leukozidin erzeugen. Eingehende Untersuchungen haben gezeigt, daß die pathogenen Kokken keineswegs so ubiquitär verbreitet sind, wie man früher vielfach angenommen hat. Die meisten auf der gesunden Haut und Schleimhaut vorkommenden Traubenkokken sind saprophytische Kokken, die weder agglutiniert werden, noch Leukozidin und Hämolsin bilden. Dagegen finden wir die pathogenen Kokken vorwiegend beim kranken Menschen, wo sie ihre pathogenen Eigenschaften entfalten.

*Schutzstoffe
des
Serums.*

Im Serum von Tieren, die auch gegen lebende Staphylokokken aktiv hoch immunisiert sind, lassen sich auch **Schutzstoffe** nachweisen. Es hat historisches Interesse, daß die Staphylokokkeninfektionen es waren, bei denen *Richet und Héricourt* im Jahre 1881 zuerst die Übertragung der Immunität von einem immunisierten Individuum auf ein anderes mit Hilfe von Serum gelang. Diese Entdeckung war ein notwendiger Vorläufer der antitoxischen Serumtherapie. Man kann durch große Versuchsreihen nachweisen, daß derartiges Serum empfängliche Versuchstiere gegen die Infektion mit virulenten Traubenkokken zu schützen imstande ist. Aber für Heilversuche dürfte das Staphylokokkenserum in seiner jetzigen Form kaum in Frage kommen. Die Tierversuche haben bisher zu wenig positive Resultate nach dieser Richtung ergeben.

Das Staphylokokkenserum enthält neben komplementbindenden Stoffen, die sich für eine Differenzierung der Kokken oder eine Diagnose der Infektion allerdings nicht eignen, namentlich Agglutinine und Bakteriotropine. Aber in vitro bakterizid wirkende Stoffe, wie sie bei allen antiinfektösen oder bakteriziden Immunseris gefunden werden, lassen sich im Staphylokokkenserum nicht nachweisen.

Die serologischen Methoden sind auch zur Diagnostik der Staphylokokkenkrankheiten des Menschen herangezogen worden. Bei akuten und oberflächlich gelegenen Staphyloomykosen wird die Benutzung der Serundiagnostik kaum notwendig sein und auch nicht viel Aussicht auf Erfolg bieten, denn Agglutinine und Antihämolysine, die hier in Frage kommen, entstehen in verwertbarer Menge erst nach länger bestehender Infektion. Bei chronischen Erkrankungen der Knochen und inneren Organe aber, bei denen Tumoren, syphilitische Prozesse und tuberkulöse Erkrankungen differentialdiagnostisch in Frage kommen, können die Agglutinine und Antihämolysine, wie *Coenen* durch zahlreiche und sorgfältige Untersuchungen nachwies, für die Sicherung der Diagnose wertvolle Dienste leisten.

Die Therapie der Staphylokokkenerkrankung ist, abgesehen von der rein inneren Behandlung der Pyämie und etwaiger Beeinflussung eines zu Staphylokokkenerkrankung disponierenden Grundleidens, vorwiegend chirurgisch. Neben dem Messer, dem die souveräne Rolle in der Therapie dieser Erkrankung zukommt, hat bei Furunkulose die Anwendung von heißen Kataplasmen zur Abgrenzung oder Erweichung des Infiltrates und die äußere Applikation von Schwefelpräparaten oder Alkohol eine große Bedeutung und ferner auch das *Biersche* Saugverfahren, bei welchem eine passive Hyperämie hergestellt wird. Die Furunkelbildung läßt sich oft ganz zu Beginn namentlich durch Jodtinktur oder Ätzung mit Phenol aufhalten. In vorgeschrittenen Fällen ist eine Ätzung, Kauterisation oder lokale Desinfektion zwecklos und zu widerraten.

Seit einigen Jahren hat in England *A. Wright* chronische, namentlich lokale Staphylokokkenaffektionen der Haut, insbesondere Furunkulose, Akne, Sykosis, Pyodermie vielfach mit Erfolg bakteriotherapeutisch behandelt. Er nimmt an, daß es bei manchen Patienten wegen der lokalen Natur des Leidens zu einer genügenden Resorption von Antigen und infolgedessen zur Bildung von Antikörpern in den nötigen Mengen nicht kommt und sucht diesem Übelstande durch subkutane Injektion von abgetöteten, 2tägigen Bouillonkulturen der Staphylokokken entgegenzuwirken. Anfangs werden sehr geringe Mengen des Bakterienmaterials injiziert und dann ganz allmählich unter Kontrollierung des sog. „opsonischen Index“ (s. S. 229) die Dosen gesteigert. Es muß vermieden werden, daß eine zu starke negative Phase eintritt; die Kurve des Index soll eine aufsteigende sein. Die durch immunisatorische Schläge erzeugten Antikörper, unter denen Bakteriotropine und Agglutinine eine wesentliche Rolle spielen, müssen durch lokale Reize, wie heiße Kataplasmen usw., an den Ort der Erkrankung in erhöhtem Maße hingeführt werden.

Während einige Autoren bei genauer Befolgung der *Wright*schen Vorschriften und Einhaltung seiner Technik zur Bestimmung der Bakteriotropine gute Erfolge mit der Bakteriotherapie der Staphylo-

Therapie
der
Staphylo-
kokken-
infektionen.

kokkenkrankheiten erzielt haben, werden von vielen anderen Mißerfolge berichtet. Die Dosierungsfrage ist jedenfalls recht schwierig.

Die Erfahrungen, die in großem Umfange in der Praxis überall mit diesen abgetöteten Impfstoffen, fälschlich als „Vaccins“ bezeichnet, gewonnen sind, lassen keinen Zweifel daran, daß sich der opsonische Index für die Regelung der Behandlung und die Erzielung guter therapeutischer Effekte selbst in der Hand der geübtesten Untersucher nicht bewährt hat. Die Bakteriotherapie der Staphylokokkeninfektionen hat zwar durch die Heranziehung der scheinbar exakten Methode der Bestimmung des opsonischen Index eine Anregung erfahren und ist durch die *Wright*schen Arbeiten auf diesem Gebiete in die Praxis eingeführt, aber da die Methodik zu umständlich ist und jedenfalls nicht zu praktisch brauchbaren Resultaten führt, hat die genaue Befolgung der *Wright*schen Vorschriften die Einführung der Bakteriotherapie in die Praxis erschwert. Bei den Staphylokokkenkrankheiten ebenso wie bei den Gonokokken- und Coli-Infektionen spielt die Feststellung des opsonischen Index schon deshalb keine Rolle, weil die Spontanphagozytose dieser Mikroben auch ohne Opsonine bei Benützung verschiedener Leukozyten eine starke und wechselnde ist. Tatsächlich behaupten denn auch neuerdings viele Autoren, daß die genaue Befolgung der *Wright*schen Vorschriften und die Feststellung des opsonischen Index für die Erfolge der Behandlung nicht nur unnötig, sondern direkt irreführend seien. Die Individualisierung bezüglich der Dosen und der Intervalle der Injektionen in jedem einzelnen Falle, die genaue klinische Beobachtung der lokalen und allgemeinen Reaktionen und des Fieberverlaufes sind von größerer Bedeutung für den Therapeuten, als die opsonischen Untersuchungen. Die Bakteriotherapie der Staphylokokkeninfektion kann praktisch ohne Kontrolle des sog. opsonischen Index so durchgeführt werden, daß man sich an die feststehenden Regeln der Immunitätslehre hält und so verfährt, wie es bei allen künstlichen aktiven Immunisierungsprozessen geschieht, wo man eine hohe Immunität und einen starken Gehalt des Gesamtorganismus an Schutzstoffen erzielen will. Man beginnt die Behandlung mit kleinen Dosen und steigt allmählich unter Berücksichtigung der Intensität und Dauer der allgemeinen und lokalen Reaktionen in mehr oder weniger großen Intervallen, bis der gewünschte therapeutische Effekt erzielt ist.

Theoretisch richtig und praktisch wirkungsvoller dürfte für die Bakteriotherapie die Verwendung von sog. Autovakzinen, d. h. von Impfstoffen sein, die aus dem die Erkrankung eines Patienten bedingenden Staphylokokkenstamm hergestellt sind. Der Antigenapparat der verschiedenen Staphylokokken kann gewisse Unterschiede aufweisen, wodurch die bessere Wirkung der Autovakzine zu erklären ist.

Krankheits-
verhütung.

Die **Prophylaxe** der Staphylokokkenkrankungen kommt praktisch vor allem in der Chirurgie zur Geltung und hat ihren Schwerpunkt in der Anwendung der Antisepsis und Asepsis. Wir sahen bereits, daß die eitererregenden Staphylokokken in der Umgebung des Menschen nicht so ubiquitär verbreitet sind, wie man bisher annahm, und daß nicht alle auf gesunden Schleimhäuten, auf gesunder Haut, im Staub der Zimmer, in Operationsräumen usw. gefundenen Traubenkokken pathogen sind. Daher muß angenommen werden, daß Wunden weit weniger durch Staub, von außen hineingelangende Kleiderfetzen, Teile der äußeren Haut, Haare usw. mit Staphylokokken infiziert werden, als vielmehr durch die Hand des Menschen, an dessen Fingern sich virulente Staphylokokken befinden. Wir sehen, daß auch die Staphylokokkenkrankungen zum großen Teil den Gesetzen unterliegen, die wir bei den meisten anderen Infektionskrankheiten festgestellt haben. Der mit Staphylokokken infizierte Mensch liefert in erster Linie den Infektionsstoff, der nun wieder auf gesunde Menschen, namentlich in Wunden und in den puerperalen Uterus durch die Hand des Arztes, der Hebamme, der Heilgehilfen oder der Patienten selbst, direkt oder

indirekt, verschleppt werden kann. Bei der erheblichen Verbreitung der Staphylokokkeninfektionen der Haut ist die Möglichkeit einer Übertragung des Infektionsstoffes oft gegeben.

Ein Verfahren der lokalen Prophylaxe der Staphylokokkeninfektion war neuerdings von *A. v. Wassermann* angegeben worden. Es beruht auf der Anwendung einer Salbe, die wässrige Extrakte aus lebenden Staphylokokken mit Gelatine enthält. Durch Verreibung der Salbe auf der Haut in der Umgebung von Furunkeln und anderen durch Traubenkokken bedingten Erkrankungen der Haut soll eine spezifische lokale Immunität erzielt werden. Neben der lokalen soll auf diese Weise auch eine allgemeine Immunität zustandekommen, die therapeutische Effekte hat oder die Heilung von lokalen Staphylokokkeninfektionen günstig beeinflusst. Weitere Erfahrungen sind notwendig, bevor ein endgültiges Urteil über das Verfahren abzugeben ist. Eine sichere Wirkung wird jedenfalls nicht in allen Fällen erzielt.

Besser hat sich eine „Gerbung“ der die Furunkel umgebenden Haut mit 10proz. Formalinlösung oder Bestreichung mit Jodtinktur, Benzin, Alkohol bewährt.

Chemotherapeutische Versuche zur Heilung und Verhütung der Staphylokokken-Infektionen sind neuerdings von *Morgenroth* mit Chininderivaten unternommen. Ein abschließendes Urteil über die Wirksamkeit des Chininderivates Isoctylhydrocuprein (*Vucin*) läßt sich noch nicht fällen.

Auch die Verwendung von Desinfektionsmitteln, die eine lokale Desinfektion der die Wunde umgebenden Gewebe ermöglichen sollen, ist noch nicht über das Versuchsstadium hinausgekommen. Das Suchen nach chemischen Körpern, die im Sinne von *Ehrlich* und *Beckhold* spezifisch bzw. halbspezifisch auf Staphylokokken wirken und gleichzeitig weder die Gewebe schädigen, noch die Phagozytose, einen bei der Heilung der Wundinfektion bedeutsamen Vorgang, hemmen — wie z. B. die von *Beckhold* empfohlenen Naphtholderivate, gewisse Farbstoffe (Trypaflavin, Akridiniumgelb *Benda*) —, hat zur Auffindung sicher wirksamer Mittel noch nicht geführt.

Micrococcus tetragenus.

Den Staphylokokken außerordentlich nahe verwandt ist eine Kokkenart, die zuerst von *Gaffky* beschrieben wurde und wegen ihrer Eigenschaft, vorwiegend in Verbänden von je 4 Exemplaren aufzutreten, als *Micrococcus tetragenus* bezeichnet wird.

Der *Micrococcus tetragenus* färbt sich gut mit allen Anilinfarben und nach *Gram*. Man sieht in den nicht zu intensiv gefärbten Präparaten, daß die Tetraden in einer Schleimhülle liegen, die sich wenig oder gar nicht färbt. Offenbar bleiben immer je 4 durch Teilung aus einem Individuum hervorgegangene Exemplare vereinigt (Fig. 90). Von der Sarzine unterscheiden sie sich morphologisch vor allem dadurch, daß die Teilung nur in zwei Richtungen des Raumes stattfindet. Es kommt nicht zur Bildung der für Sarzine so charakteristischen Pakete.

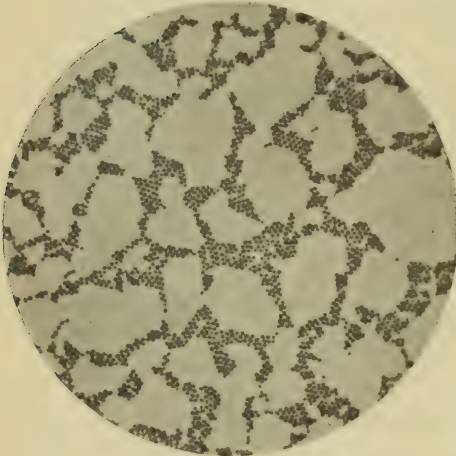
Die Kokken sind unbeweglich und wachsen auf den gebräuchlichen Nährböden gut. Auf Gelatine, die nicht verflüssigt wird, erscheinen die Kolonien als trübe Scheiben, die an der Oberfläche zu dicken Pünktchen auswachsen. Auf Agar wird ein üppiger graugelblicher Rasen gebildet. Gelatine- wie Agarkulturen haben eine eigenartig schleimige Beschaffenheit.

Die Pathogenität des *Micrococcus tetragenus* für Meerschweinchen und weiße Mäuse ist nach *Gaffky* ziemlich erheblich. Mäuse können durch subkutane oder intraperitoneale Impfung tödlich infiziert werden. Die Kokken finden sich in Milz, Nieren, Leber, Blut.

Bei Meerschweinchen kommt es meist nur zu lokalen Prozessen, seltener zu tödlichen Infektionen. Die Virulenz der Kulturen schwankt sehr und nimmt bei Fortzüchtung rasch ab. Kaninchen und größere Tiere sind refraktär.

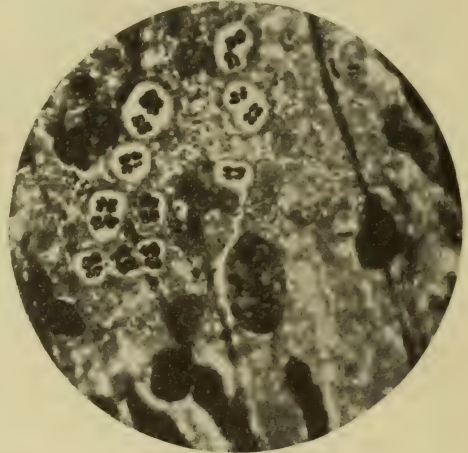
In der menschlichen Pathologie spielt der *Micrococcus tetragenus* als Mischinfektionserreger bei chronischer Lungentuberkulose eine gewisse Rolle. Namentlich in größeren Kavernen scheint er sich anzusiedeln und unter Umständen auch in das Lungengewebe als Mischinfektionserreger einzudringen. Bei der Untersuchung des Sputums muß man vorsichtig sein, allein auf Grund des mikroskopischen

Fig. 89.



Reinkultur von Staphylokokken.

Fig. 90.

Ausstrichpräparat aus Sputum mit *Micrococcus tetragenus*. (Starke Vergrößerung.)

Bildes den *Micrococcus tetragenus* als solchen identifizieren zu wollen, da verschiedene ihm ähnliche Mikroorganismen in der Mund- und Rachenhöhle vorkommen. Diese tetragenusähnlichen Kokken sind aber entweder gar nicht züchtbar oder sie bieten andere kulturelle Merkmale, als sie oben beschrieben wurden.

Literatur.

- Baumgarten*, Lehrbuch der pathol. Mykologie. 2. Aufl., Leipzig, S. Hirzel, 1911.
Becker, Deutsche med. Wochenschr., 1883.
Rosenbach, Mikroorganismen bei Wundinfektionskrankheiten. Wiesbaden, Bergmann, 1884.
R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig, Vogel, 1878.
Grawitz, Über die Ursache der subkutanen Entzündung und Eiterung. *Virchows Archiv*, Bd. 58, 1887.
Weichselbaum, Zur Ätiologie der akuten Endokarditis. Wiener klin. Wochenschr., 1885.
Garré, Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 10, 1893.
van der Velde, La cellule. 1894.
M. Neisser, Die Staphylokokken. Handb. d. pathog. Mikroorg. von *Kolle* und *v. Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 4, 1912.
M. Neisser und *Wechsberg*, Münch. med. Wochenschr., 1900 u. Zeitschr. f. Hyg., 1901.

- Frosch und Kolle*, Die Mikrokokken. *Flügges* Sammelwerk: „Die Mikroorganismen.“ Leipzig 1896.
- v. Lingelsheim*, Ätiologie und Therapie der Staphylokokkeninfektion. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1900.
- Kocher und Tavel*, Vorlesungen über chirurgische Infektionskrankheiten. Basel-Leipzig 1895.
- Dieudonné-Weichardt*, Immunität, Schutzimpfung und Serum-Therapie. 9. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1918.
- Kolle und Otto*, Die Differenzierung der Staphylokokken mittelst Agglutination. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 41.
- Richet und Héricourt*, Comptes rendus de l'acad. d. scienc., t. 107, 1888.
- Wright*, Notes on the treatment of furunculosis etc. Lancet, 1902.
- Petersen*, Über Immunisierung und Serumtherapie bei der Staphylomykose. *Bruns'* Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 19, 1897.
- Ogston*, Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 25, 1880.
- Passet*, Fortschritte der Medizin, 1885.
- F. Krause*, Fortschritte der Medizin, 1884.
- Wyssokowitsch*, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 1, 1886. — Beiträge zur Lehre von der Endokarditis. *Virchows* Archiv, 1886.
- Lenhartz*, Die septischen Erkrankungen. *Nothnagels* Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Wien 1904.
- J. Koch*, Über die hämatogene Entstehung der eitrigen Nephritis durch den Staphylokokkus. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 61, 1908.
- Maas*, Die eitrigen Entzündungen der Nierenfettkapsel. Samml. klin. Votr., Chirurg., VI, 48.
- Levaditi*, Leukozidin, Aggressin. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*. Bd. 1, Jena, G. Fischer, 1908. — Antileukozidin. Ebenda, Bd. 2, 1909.
- Ribbert*, Über experim. Myo- und Endokarditis. Fortschr. d. Med., 1886, Nr. 1. — Die pathologische Anatomie und die Heilung der Staphylokokken-Erkrankungen. Bonn, Cohen, 1891.
- Lubarsch*, Experimentelle Erzeugung von Amyloid. *Virchows* Archiv, 1897. — Hyaline und amyloide Degeneration. Ergebnisse der allg. Pathologie. Wiesbaden 1894.
- Bockhart*, Über die Ätiologie und Therapie der Impetigo, des Furunkels und der Sykosis. Monatsschr. f. prakt. Dermat., Bd. 4, 1887.
- Baumgarten*, Über die Wirkung des Jodoforms als Antiparasitikum. Berliner klin. Wochenschr., 1887, Nr. 20.
- Bumm*, Über einen abszeßbildenden Diplokokkus. Sitzungsber. der phys.-med. Gesellsch., 1885, Nr. 1.
- J. Orth*, Über die Ätiologie der experimentellen mykot. Endokarditis. *Virchows* Archiv, 103, 1886.
- R. Kraus und Pribram*, Über Staphylokokkentoxin und dessen Antitoxin. Wiener klin. Wochenschr., 1906.
- Wright*, A lect. on therapeutic inoculation of bacterial vaccines. Brit. med. Journal, 1903.
- Wright und Douglas*, Brit. Journal of Dermatology, Vol. 16, 1904.
- Bechhold und Ehrlich*, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 47, 1906.
- Morgenroth und Tugendreich*, Berl. klin. Wochenschr., 1916 und Biochem. Zeitschr., Bd. 79, 1917.
-

23. VORLESUNG.

Mittelmeerfieber.

*Geschicht-
liches und
Verbreitung.*

Das Mittelmeerfieber, früher meist Maltafieber genannt, wurde schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts als eine spezifische Infektionskrankheit von englischen Militärärzten erkannt. Diese stellten bei Soldaten der englischen Truppen in Malta und anderen Mittelmeerhäfen (Gibraltar) fest, daß dieses Fieber, welches früher vielfach für Malaria gehalten oder als eine kombinierte Infektion von Malaria und Typhus („typho-malarial fever“) aufgefaßt wurde, durch Chinintherapie gar nicht beeinflußt wird. *Bruce* entdeckte bei seinen bakteriologischen Studien den Erreger des Maltafiebers in einem außerordentlich kleinen Kokkus, als er Stückchen von der Milz eines an der Krankheit verstorbenen Soldaten auf Agar aussäte. Seitdem ist in Leichen und im Blute Maltafieberkranker in den verschiedensten Ländern der „*Micrococcus melitensis*“ gefunden worden. *Wright* machte 1897 die Beobachtung, daß im Blutserum von Menschen, die an Mittelmeerfieber leiden oder gelitten haben, spezifische Agglutinine auftreten. Es wurde so nicht nur die ätiologische Bedeutung des *Coccus melitensis* weiter gestützt, sondern auch die Verwendbarkeit der Serumdiagnostik bei der Erkennung und nachträglichen Feststellung verdächtiger Fälle erwiesen. Durch die Untersuchungen einer seitens der Royal Society in London eingesetzten Kommission wurde weiterhin die geographische Verbreitung der Krankheit teilweise aufgedeckt und festgestellt, daß die mit den Namen: Cyprus-, Gibraltar- oder Rock-Fieber, kretisches, neapolitanisches Fieber bezeichneten Krankheiten eine einheitliche Ätiologie haben und dem Mittelmeerfieber zugerechnet werden müssen. Allerdings sind in vielen, namentlich subtropischen Ländern genauere Nachforschungen über das Vorkommen dieser Krankheit noch nicht angestellt worden, sodaß man also das gesamte Verbreitungsgebiet noch nicht kennt.

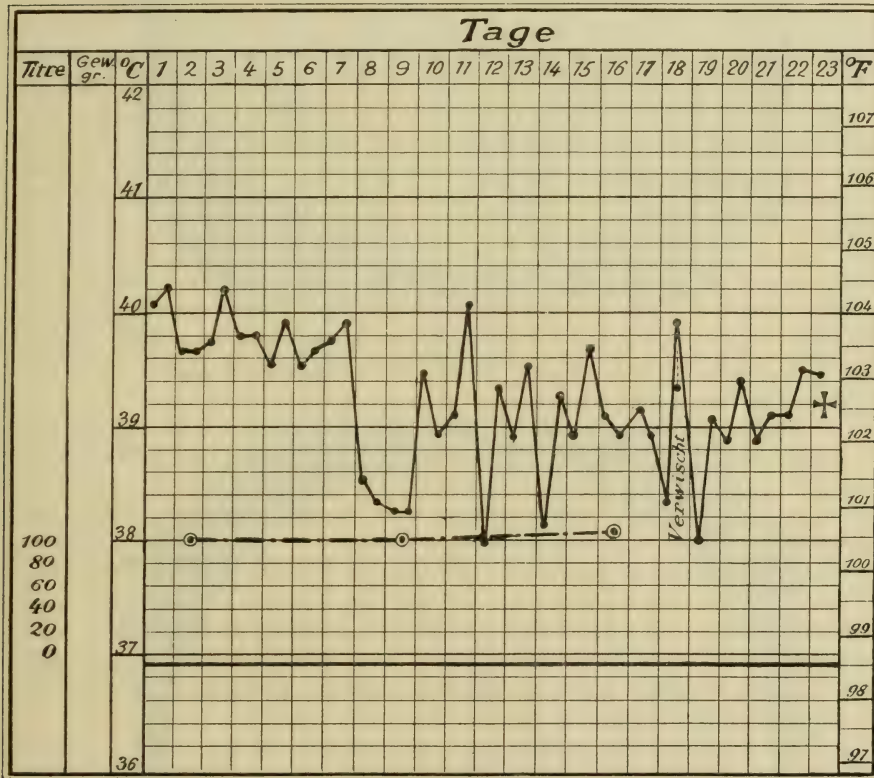
Nach *Eyre* und *Hughes* ist in folgenden Orten das Vorkommen von Mittelmeerfieber bakteriologisch nachgewiesen:

- | | | |
|--------------|---|---|
| | { | Griechenland: Athen, Kephalaria. |
| | { | Österreich: Triest. |
| | { | Italien: Arrica, Benevento, Campobasso, Caserta, Cittanuova, Fermo, Neapel, Padua, Rom, Terano. |
| I. Europa: | { | Mittelmeer: Balearen, Korsika, Sardinien, Kreta, Cyprien, Malta und Gozo, Sizilien. |
| | { | Spanien: Gibraltar. |
| | { | Frankreich: Saint Martial. |
| | { | Türkei: Konstantinopel, Smyrna. |
| | { | China: Hongkong. |
| | { | Indien: Agra, Allahabad, Assam, Bombay, Kalkutta, Choabattea, Delhi, Lucknow, Mian Mir, Nowshera, Secuaderabad, Simla, Subathu, Swat-Tal. |
| II. Asien: | { | Palästina: Jerusalem. |
| | { | Nord-Afrika: Aden, Alexandrien, Algier, Kairo, Cape Bon-Gouletta, Massana, Port Said, Suakim, Tunis. |
| III. Afrika: | { | Zentral-Afrika: Französisch-Congo, Nigeria, Sudan, Tunis. |
| | { | Süd-Afrika: Basoutoland, Kapkolonie, Oranje-Freistaat, Transvaal, Betschuanaland, Rhodesia, Zanzibar. |
| | { | Nord-Amerika: Mississippi-Tal. |
| IV. Amerika: | { | Süd-Amerika: Venezuela, Brasilien, Montevideo. |
| | { | West-Indien: Kuba, Puerto Rico. |
| | { | Kanarische Inseln. — Fidschi-Inseln. Philippinen. |

Das **Krankheitsbild** entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von 8—21 Tagen und Prodromalerscheinungen, die in Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitmangel und Erbrechen bestehen, meist akut unter Schüttelfrost. Der Fiebertypus ist der einer Kontinua mit morgendlichen Remissionen oder Intermissionen (Fig. 91). Charakteristisch ist, daß der Temperaturabfall jedesmal von profusesten Schweißausbrüchen begleitet ist. Der Puls ist sehr frequent und gespannt. Nach 1—3 Wochen pfllegt die erste Attacke der Infektion abzuklingen. Die

Klinische
Er-
scheinungen.

Fig. 91.



Fiebertypus bei einer tödlich verlaufenen Mittelmeerfieberinfektion des Menschen.
 ————— Temperatur. - - - - - Agglutinationstiter des Serums.

Temperatur wird dauernd normal oder ist nur wenig erhöht. Nach einigen Tagen oder Wochen stellt sich ein Rezidiv ein, wobei die Fieberkurve derjenigen bei gewissen Malariaformen (Quotidiana oder Tropika) ähneln kann. Die Rezidive können sich mit fieberfreien Perioden von 1 bis 2 Wochen über 5—6 Monate und länger hinziehen.

Bei der subakuten Form des Mittelmeerfiebers ist der Beginn schleichend. Es bestehen nervöse Erscheinungen und ein von Tag zu Tag zunehmendes Fieber, das im Lauf einiger Wochen langsam wieder ab-

fällt. Gerade diese Form der Fieberbewegung hat früher die Ärzte dazu geführt, die Krankheit mit Typhus zu verwechseln. Wie bei jeder Infektionskrankheit kommen auch beim Mittelmeerfieber leichte Erkrankungen vor.

Objektiv läßt sich an dem Kranken Milzvergrößerung nachweisen. Auch die Leberdämpfung ist oft verbreitert. Es besteht meist Verstopfung, nur in den ersten Krankheitstagen pflegt Durchfall vorhanden zu sein. In den schweren und tödlich verlaufenden Fällen wird ein typhöser Zustand beobachtet. Die langdauernden hohen Fieberattacken sind der Ausdruck einer schweren Infektion, bei der Appetit und Ernährung sehr darniederliegen, und führen zu Anämie und Abmagerung. Nicht selten entstehen bei schweren Erkrankungen an Mittelmeerfieber Hämorrhagien in der Haut vom Typus der Purpura, auch Gelenkergüsse kommen vor. In der Rekonvaleszenz kommt oft starke Desquamation der Haut zur Beobachtung. Es stellen sich auch vielfach Nachkrankheiten oder Komplikationen ein, wodurch infolge der Erschöpfung ein rascher Kräfteverfall herbeigeführt wird. Aber auch der erste akute Anfall endigt nicht selten unter dem Bilde des typhösen Koma mit dem Tode. Als subjektive Symptome sind vor allem heftige neuralgische oder rheumatische Schmerzen als Folge von toxischer Neuritis zu erwähnen. Am häufigsten ist die Erkrankung des Ischiadikus in Form einer akuten und sehr schmerzhaften Ischias, doch kommt auch an anderen Nerven eine wohl auf die Giftwirkungen des Kokkus zurückzuführende Neuritis vor. Die Schmerzanfälle quälen die Kranken sehr und bleiben häufig noch lange Zeit nach dem Überstehen der Krankheit zurück.

Patho-
logisch-
anatomische
Befunde.

Die Mortalitätsziffern des Mittelmeerfiebers sind niedrig. Bei der **Obduktion** finden sich eigentlich nur an Milz und Leber konstant stärkere Veränderungen. Die Milz ist vergrößert und von auffallend weicher Konsistenz. Auf dem Durchschnitt erscheint die stark gerötete Pulpa fast zerfließend. Die Leber ist gleichfalls größer als normal, von weicher Beschaffenheit und hyperämisch. Es besteht parenchymatöse Degeneration. Am Darne sind Geschwüre in der Regel nicht nachweisbar, doch können an den hyperämischen Abschnitten hämorrhagische Stellen gefunden werden. Die Mesenterialdrüsen sind meist vergrößert. Im Blut und in den inneren Organen ist der Erreger konstant in mehr oder weniger großen Mengen nachweisbar.

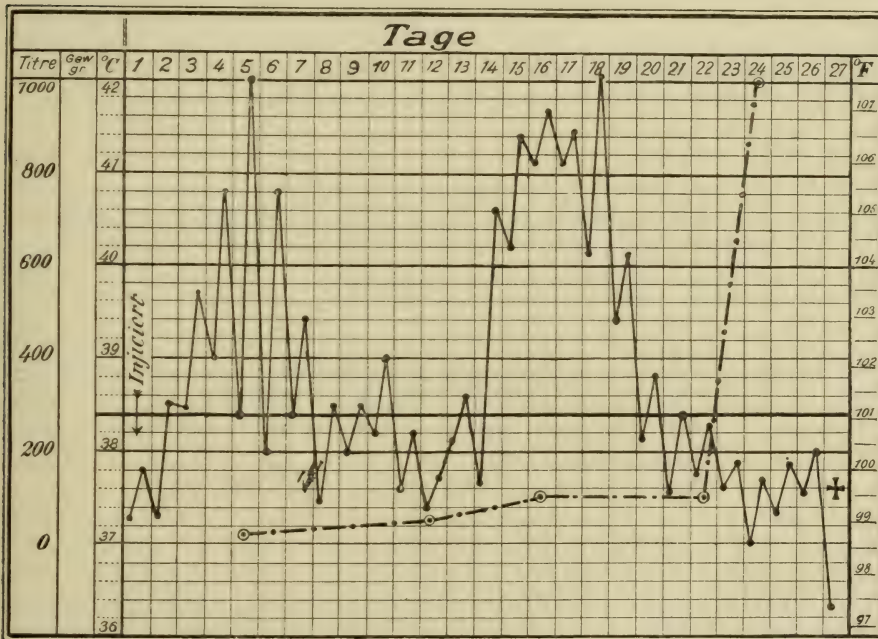
*Micrococcus
melitensis.*
*Morphologie
und
Biologie.*

Der *Micrococcus melitensis* ist außerordentlich klein und von elliptischer Gestalt. Der größere Durchmesser beträgt etwa 0.33μ . Man kann oft im Zweifel sein, ob man Kugelbakterien oder Stäbchen vor sich hat. Manche Autoren sprechen deshalb von „Cocco-Bacillus“ oder „Bacillus melitensis“. Die Maltakokken haben keine Geißeln, sind unbeweglich und nach Gram nicht färbbar (Taf. 30, Fig. 2). Sie wachsen auf künstlichen Nährböden spärlich und langsam und neigen dabei zur Bildung von Involutionsformen; Kettenbildung wird nicht beobachtet. Auf Agar entstehen kleine zarte Kolonien, die nach mehrtägigem Wachstum konfluieren (Taf. 30, Fig. 1); erst nach 8 Tagen erreichen sie einen Durchmesser von 2 mm und lassen dann ein Zentrum erkennen, das sich vom rosettenförmigen Rand deutlich abhebt. Ältere Kulturen haben ein gelbliches oder bernsteinfarbiges Aussehen. Bei niedrigen Temperaturen wachsen die Kokken außerordentlich langsam. Gelatine wird nicht ver-

flüssigt. In Bouillon findet nur geringe Vermehrung statt, erst nach 5—8 Tagen tritt eine stärkere Trübung des Mediums ein. In Lackmusmilch, namentlich in Ziegenlackmusmilch, wächst der Kokkus sehr rasch und bildet dabei stark Alkali. Auch in Lackmusmolke wird reichlich Alkali erzeugt, in geringerem Grade in Dextrose- und Laktose-Nährböden. Die Kulturen bleiben bei niedriger Temperatur, vor Licht geschützt, viele Monate lebensfähig. In alten eingetrockneten Agarkulturen können noch nach 1 Jahr lebende Kokken durch Überimpfungen auf frische Nährböden nachgewiesen werden.

Gegenüber äußeren Schädlichkeiten zeigt der Maltakokkus keine erhebliche Resistenz. Direktes Sonnenlicht tötet die Kulturen rasch ab,

Fig. 92.



Fieber bei *Macacus rhesus* nach intravenöser Impfung.

— Temperatur. - - - - - Agglutinationstiter des Serums.

Erwärmung auf 55° C vernichtet sie in 1 Stunde, 1proz. Phenollösung nach Eyre in 15 Minuten. Dagegen wird die Austrocknung sehr lange, oft Monate hindurch überstanden.

Affen sind sowohl bei subkutaner und intravenöser Impfung, wie von den Schleimhäuten aus sehr empfänglich für die experimentelle Infektion, in deren Folge eine oft zum Tode führende Erkrankung einsetzt (Fig. 92). Der Verlauf der Krankheit, die Fieberattacken und die sonstigen Symptome haben große Ähnlichkeit mit den beim Menschen beobachteten. Wenn die Affen der Infektion erliegen, finden sich die Kokken in großer Menge in den inneren Organen, vor allem in der vergrößerten Milz und im Blut. Die Affen nehmen infolge der verringerten

Tier-
pathogenität.

Nahrungsaufnahme und der vielfach auftretenden Durchfälle rapide an Gewicht ab.

Nach *Eyre* lassen sich auch Meerschweinchen und Kaninchen, nicht dagegen Ratten und Mäuse mit dem Kokkus infizieren. Bei Meerschweinchen entsteht namentlich bei intravenöser Einverleibung der Erreger eine subakute oder chronische, oft zum Tode führende Allgemeininfektion. Von besonderer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß auch Ziegen experimentell, und zwar durch Verfütterung von Kulturen des Kokkus, infiziert werden können, ohne daß sich klinisch Symptome einer Infektion zeigen. Die Kokken sind im Blute solcher Ziegen nachweisbar und werden dann längere Zeit hindurch mit der Milch ausgeschieden.

Pferde, Maulesel, Kühe und Schafe können ebenso wie Ziegen spontan erkranken, wenn auch selten, und lassen sich auch experimentell infizieren. Wie die natürliche Ansteckung dieser Tierarten erfolgt, darüber liegen sichere Anhaltspunkte noch nicht vor. *Eyre* nimmt auf Grund der Tatsache, daß der Urin bei den mit Maltakokken infizierten Tieren so häufig Kokken enthält, an, es könne durch die Genitalschleimhaut beim Koitus die Infektion übertragen werden. Auch wäre die Möglichkeit vorhanden, daß durch die Hände der Melker der Infektionsstoff in die Haut gesunder Tiere eingerieben würde. Vielleicht erfolgt die Übertragung aber auch mit dem Futter, das durch den Harn oder die Milch infizierter Tiere verunreinigt ist.

Bei Tierpassagen erfahren die Kokken eine rasche und starke Virulenzsteigerung für die betreffende Tierart.

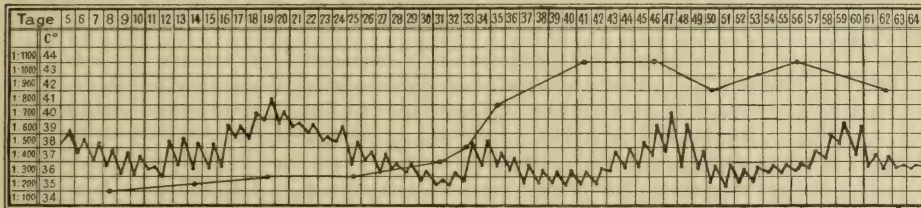
Bakterio-
logische
Diagnose.

Die **Diagnose** des Mittelmeerfiebers kann mit Sicherheit nur durch Heranziehung der bakteriologischen Methoden erbracht werden. Zwar wird sich bei Patienten, die in infizierten Gegenden leben, auch durch die klinische Beobachtung in vielen Fällen, wenn sie typisch verlaufen, — durch Ausschluß von Malaria (wenn nämlich Chinin wirkungslos bleibt) und von Abdominaltyphus und Sepsis — die Diagnose mit großer Wahrscheinlichkeit stellen lassen. Der Nachweis des Kokkus ist durch mikroskopische Präparate allein fast nie möglich, sondern wird am besten durch die Aussaat größerer Mengen Blut auf die Oberfläche von Agarplatten erbracht. Da die Kokken vielfach nur in geringer Menge im zirkulierenden Blute vorhanden sind, ist die Anreicherung in Bouillon zu versuchen, die nach den Erfahrungen von *Eyre* gute Resultate gibt. Man entnimmt mit einer Spritze, in der sich einige Tropfen einer 10proz. Lösung von Natrium citricum befinden, 4—5 ccm Blut aus der Armvene der Patienten und überträgt das Blut in Kölbchen, die 30—40 ccm Nährbouillon enthalten. Auf dem aus den Blutkörperchen sich bildenden Bodensatz wachsen die Kokken in Form kleiner weißer Kügelchen und Flöckchen. Sie können von dort leicht auf Agarplatten übergeimpft und identifiziert werden. Nach den Erfahrungen der britischen Kommission zur Erforschung des Maltafiebers (*Bruce*) ist diesem Verfahren die Milzpunktion noch überlegen, da die Kokken in der Milz mit größter Regelmäßigkeit gefunden werden. Die auf festen Nährböden erzielten Kulturen müssen mittelst Agglutination identifiziert werden. Da die Kokken indessen im Blute des Kranken oder der Milz keineswegs immer in großer Menge vorhanden sind, so wird das Auffinden des Kokkus zuweilen mißlingen.

Größere diagnostische Sicherheit als die Züchtungsverfahren bietet beim kranken Menschen die Agglutinationsprüfung, auf der die praktische Diagnostik beruht. Im Laufe der Krankheit tritt beim Menschen wie bei den empfänglichen Tierarten, namentlich den Affen, eine spezifisch erhöhte Agglutinationsfähigkeit des Serums für diese Kokkenart auf (Fig. 93). Da auch das normale Serum mancher Menschen nicht unerhebliche Agglutinationskraft für die Erreger des Maltafiebers hat, ist jedoch ein positives Resultat nur dann für Mittelmeerfieber beweisend, wenn bei der quantitativen Probe ein Titer von mehr als 1:100 festgestellt wird (*Bruce, Eyre, Gotschlich, Konrich*). Zur Agglutinationsprobe werden 3tägige Agarkulturen benutzt.

Künstlich lassen sich **Agglutinine** in erheblichen Konzentrationen bei Tieren durch geeignete Vorbehandlung erzeugen. Hochwertig agglutinierende Tiersera können zur Differentialdiagnose bzw. Identifizierung verdächtiger Kokkenkulturen benutzt werden (*Konrich*). Künstliches Immunserum ist auch zur Behandlung von Menschen und Affen empfohlen worden. Namentlich *Wright* will gute therapeutische Effekte des Serums

Fig. 93.



Maltafieber. Spontaninfektion beim Menschen.

— Temperatur. - - - - - Agglutinationstiter.

gesehen haben, es soll ein rascher Fieberabfall nach der Serumeinspritzung eingetreten sein. Ehe man ein endgültiges Urteil über den therapeutischen Wert des Serums fällt, müssen jedenfalls noch weitere Erfahrungen abgewartet werden.

Trambusti hat ein Maltafieberserum durch Immunisierung von Pferden mit dem aus den Agarkulturen des *Micrococcus melitensis* nach *Lustig* hergestellten Nucleoprotein gewonnen. Einige süditalienische Autoren wollen hiermit gute Erfolge erzielt haben.

Mit Injektion von abgetöteten Melitensiskulturen wurden beim Menschen Schutz- und Heilimpfungsversuche angestellt. Die letzteren haben in Übereinstimmung mit Tierversuchen, bei denen sich keine Immunität erzielen ließ, wenig befriedigende Resultate ergeben (*Birt und Lamb*). Auch die bakteriotherapeutischen Einspritzungen bei Erkrankten werden nicht allgemein als wirkungsvoll anerkannt.

Die **Epidemiologie** des Mittelmeerfiebers ist durch eine britische Kommission unter Führung von *Bruce* und *Ross*, die auf Malta eingehende Forschungen angestellt hat, weiter geklärt worden. Namentlich ist durch die Feststellung, daß der *Micrococcus melitensis* in der Milch von 10% der Maltaziegen vorkommt, und daß ferner die Mehrzahl der Erkrankten ungekochte Ziegenmilch genossen hat, einiges Licht auf die Infektionsquelle dieser Krankheit geworfen worden. Meistens findet sich der Kokkus

Epidemiologie.

in großer Menge, oft in Reinkultur in der Ziegenmilch. Mit solcher Milch gelingt auch die Infektion von Affen durch Verfütterung. Die Eintrittspforte für den Erreger wäre demnach der Verdauungstraktus, eine Auffassung, die mit den an Affen und Ziegen experimentell gemachten Beobachtungen sehr gut übereinstimmt. Auch durch Wunden der äußeren Haut kann, wie durch Laboratoriumsversuche festgestellt ist, die Infektion z. B. beim Melken von Ziegen, Hantieren mit der Milch etc. erfolgen.

Neuerkrankungen an Mittelmeerfieber kommen während des ganzen Jahres in den endemischen Gebieten vor. Wie die Beobachtungen auf Malta und in einigen anderen Orten, in denen solche Nachforschungen angestellt sind, ergeben haben, ist aber in der kälteren Jahreszeit die Zahl der Infektionen viel geringer, als in der wärmeren, in der das Maximum in den Monaten Juli, August, September erreicht wird. Gerade in der kälteren Jahreszeit (November bis März) sind eben die Ziegen trächtig, es kommt deshalb viel weniger Milch in den Handel, als im Sommer. Die Ziegen werfen meist im März und April, 4—6 Wochen werden die Jungen gesäugt, und dann erst kommt die Milch wieder in größeren Mengen in den Handel und führt zur Verbreitung des Infektionsstoffes.

Es lag natürlich wegen der jahreszeitlichen Verteilung der Krankheit nahe, an Insekten als Zwischenträger des Kokkus zu denken. Die Experimente der britischen Kommission zeigen nun, daß der Kokkus in dem Magen von Moskitos (*Culex*, *Stegomyia* und *Acartomyia*) in Malta gefunden wurde, daß aber Infektionen von Affen mit solchen Moskitos nicht erzielt wurden. Auch *Stomoxys calcitrans* kommt als Überträger des Kokkus, wie die Versuche der britischen Kommission zeigen, nicht in Frage.

Prophylaxe.

Die auf den genannten Erfahrungen aufgebaute und von *David Bruce* in Malta durchgeführte **Prophylaxe** hat die Annahme der Verbreitung des Infektionsstoffes durch Ziegen in jeder Richtung gestützt. Seit der Genuß roher Ziegenmilch und des häufig infizierten Ziegenrahmkäses den Soldaten der englischen Garnison in Malta verboten ist, ist die Morbiditätsziffer an Maltafieber fast auf 0% gesunken, während unter der Zivilbevölkerung, die diese Vorbeugungsmaßregel nicht beachtet, die Krankheit unvermindert weiter herrscht.

Nach *Eyre* wurden unter der Garnison von Malta von 1899—1905 jährlich durchschnittlich 315 Fälle von Maltafieber festgestellt. Nachdem im Jahre 1906 das Verbot von Milch- und Käsegenuß durchgeführt war, kamen 1907 nur 9, 1908 5, 1909 und 1910 je eine Neuerkrankung vor. In der Zivilbevölkerung dagegen wurden 1899—1905 632, 1906 638, 1907—1908 502, 1908—1909 468, 1909—1910 463 Neuerkrankungen registriert.

Viele Bakteriologen haben sich bei Versuchen mit Maltafieberkokken an Tieren angesteckt. Es ist deshalb für alle Experimentatoren beim Arbeiten mit den Kulturen äußerste Vorsicht geboten.

Literatur.

- Bruce*, Note on the discovery of a microorganism in Malta fever. The Practitioner, Sept. 1887.
Durham, Ätiologie des Fiebers von Malta. Hyg. Rundschau, 1898, Nr. 15.
Wright und *Lamb*, Lancet, 1894, Vol. 2.
Strong und *Musgrave*, The concurrence of Malta fever in Manila. Philadelphia Medical Journal, 1900.
Eyre, Mittelmeerfieber. Handbuch der pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 4, 1912.
Hughes, The geographical distribution of Undulant (Malta) Fever. Brit. med. Journ., 1899.

24. VORLESUNG.

Meningitis cerebrospinalis epidemica (übertragbare Genickstarre).

Geschicht-
liches.

Die Genickstarre ist zwar erst seit dem Jahre 1805 als spezifische epidemische Infektionskrankheit erkannt und beschrieben worden, aber sicher, wie die meisten Infektionskrankheiten, schon seit alters vorgekommen. Darauf deuten wenigstens Angaben in den Werken von *Aretaeus* und *Paulus von Aegina* hin, die vermuten lassen, daß die Krankheit bereits im 1. und 2. bzw. 7. Jahrhundert n. Chr. in Italien geherrscht hat. Die Genickstarre trat um das Jahr 1805 in Europa und Amerika in Form einer größeren Epidemie auf, die, wie *Hirsch* angibt, bis zum Jahre 1830 währte. Nach einigen Jahren der Ruhe begann eine neue Ausbreitung von 1835—1850 in Europa und Amerika. Wenn wir den Ausführungen von *Hirsch* folgen, so haben wir in der dritten Periode der epidemischen Ausbreitung der Genickstarre von 1854—1875 bei weitem den heftigsten Ausbruch und die größte Verbreitung der Seuche zu verzeichnen. In der vierten Periode, die von 1875 ab zu rechnen ist, kam die Krankheit nie recht zum Erlöschen, trat aber meist in sporadischen Fällen auf, wie sie sich auch zwischen den genannten Perioden stets vereinzelt gefunden haben.

Nicht selten kam im Anschluß an sporadische Erkrankungen ein gehäuftes Auftreten von Genickstarre in bestimmten Gebieten oder Orten vor. In Deutschland wurde 1855 eine größere Verbreitung in der Rheinprovinz beobachtet, 1863 kam es zu Massenerkrankungen in Oberschlesien. In New-York, Boston, St. Louis und anderen größeren Städten Amerikas entstanden verschiedentlich kleinere oder größere Epidemien, ebenso in Schweden und Norwegen. 1904 trat in Amerika und fast gleichzeitig in Deutschland die Genickstarre wieder epidemisch auf. In New-York waren 1905 2755 Fälle verzeichnet. Für Preußen wurden 1905 3782 Fälle, 1906 2329, 1907 2503, 1908 1284 Erkrankungen amtlich gemeldet. Mit besonderer Heftigkeit wütete im Winter 1904/05 bis spät in das Frühjahr 1905 hinein die Genickstarre im ober-schlesischen Industriebezirk und in den angrenzenden Teilen von Galizien und Russisch-Polen. Allein auf preußischem Gebiet sind damals nach den Mitteilungen von *Kirchner* 3317 Erkrankungen mit fast 2000 Todesfällen zu verzeichnen gewesen. Im Winter 1906/07 ist die Genickstarre in England und namentlich in Schottland und Irland in vielen Städten epidemisch aufgetreten und hat viele Opfer gefordert, da die Mortalität auffallend hoch war. Im westlichen Deutschland ist seit Ende 1906 eine starke Ausbreitung und Einnistung des Infektionsstoffes, namentlich in den Industriezentren, zu verzeichnen. Im Jahre 1908 und 1909 kam es in Frankreich, im Winter 1910/11 in Griechenland zu starker Verbreitung der Genickstarre.

Das Studium dieser letzten Epidemien, namentlich derjenigen in Oberschlesien und im westlichen Deutschland, hat nicht nur zur Erkenntnis wichtiger epidemiologischer und klinischer Tatsachen geführt, sondern auch die Entscheidung der bisher immer noch strittigen Frage ermöglicht, ob der *Diplococcus intracellularis meningitidis* der Erreger der Seuche ist. Die außerordentlich zahlreichen, namentlich durch die Arbeiten *v. Lingelsheims* in Beuthen und vieler anderer Autoren festgestellten positiven Befunde und die ausgedehnten von *Ruge*, *Kutscher*, *Bruns* und *Hohn*, *Trautmann*, *Ostermann* u. a. ausgeführten Kontrolluntersuchungen haben einerseits das regelmäßige Vorkommen des Meningokokkus in der Zerebrospinalflüssigkeit von Genickstarrekranken und in der Nasenhöhle bei Menschen aus ihrer Umgebung,

andrerseits das Fehlen dieser Kokkenart bei gesunden Menschen, die der Infektion nicht ausgesetzt sein konnten, und der an Meningitis nicht epidemischer Natur Erkrankten und Gestorbenen erwiesen. Diese Feststellungen wurden bestätigt durch *Bolduan* und *Goodwin* in Amerika, durch *Netter*, *Debré* und *Dopter* in Frankreich. Die Experimentalstudien führten ferner zur Herstellung des Meningokokkenserums (*Kolle* und *Wassermann*, *Jochmann*) und der klinischen Prüfung des Serums, das als therapeutisch wirksam durch die Arbeiten von *Jochmann*, *Netter* und *Debré*, *Dopter*, *Flexner* und *Jobling*, *Schoene* und *Levy* anerkannt wurde.

Von einigen Forschern war behauptet worden, daß auch Pneumokokken und Streptokokken epidemische Genickstarre hervorrufen könnten. So wenig daran gezweifelt werden kann, daß die genannten Kokkenarten allein, primär oder sekundär, im Anschlusse an Otitis media, Sepsis usw., Meningitis hervorrufen können, so sicher sind sie nicht Erreger der übertragbaren Genickstarre. Es können allerdings gelegentlich auch einmal gehäufte Fälle von Pneumokokken-Meningitis vorkommen, wie es gelegentlich zu einer Anhäufung von Pneumonien oder Pneumokokken-Anginen in bestimmten Häusern oder Familien kommt.

Der Meningokokkus.

Der *Diplococcus intracellularis meningitidis* oder, wie er kürzer und ebenso prägnant bezeichnet wird, der **Meningokokkus**, wurde zuerst im Jahre 1887 von *Weichselbaum* gesehen, der ihn bei 6 sporadischen Fällen von Meningitis fand. Später gelang es *Jaeger* bei einer Meningitisepidemie, die sich unter Rekruten der Stuttgarter Garnison ausbreitete, den gleichen Kokkus wiederzufinden und damit den Nachweis zu führen, daß der von *Weichselbaum* bei sporadischen Fällen von Meningitis gefundene *Diplococcus intracellularis* der Erreger auch der epidemischen Genickstarre ist.

Die Beschreibung der von *Jaeger* während dieser Epidemie reingezüchteten Kokken weicht in verschiedenen Punkten, namentlich bezüglich der Färbbarkeit nach *Gram*, von derjenigen wesentlich ab, die *Weichselbaum* gab und die auch durch die Untersuchungen der neueren Zeit als durchaus richtig anerkannt wurde. Man neigt daher heute zu der Ansicht, daß *Jaeger* in seinen Kulturen nicht immer den echten Meningokokkus in den Händen gehabt, sondern vielfach auch den Grampositiven *Diplococcus crassus* (s. S. 490) reingezüchtet und als Meningokokkus angesprochen hat.

Morphologie.

Der Meningokokkus weist in seinem **morphologischen Verhalten** nach vielen Richtungen hin Ähnlichkeit mit dem Gono kokkus auf. Sowohl in Ausstrichpräparaten von Lumbalflüssigkeit wie auch in Kulturen findet er sich meist in Paaren angeordnet (Taf. 31, Fig. 1), die sich häufig zu Gruppen von zwei Paaren vereinigen, so Tetraden bildend. Die Größe der einzelnen Kokken ist sehr verschieden. Neben dem gewöhnlichen Typus finden sich stets kleine Formen und konstant auch sog. Riesenkokken, die oft 5- bis 6mal größer sind als die gewöhnlichen Kokken und unscharfe Umrisse aufweisen. Diese Variabilität der Form gibt ein besonders charakteristisches Bild. Die Meningokokken färben sich leicht mit allen basischen Anilinfarben, doch ist die Färbbarkeit der einzelnen Kokken in der Regel keine gleichmäßige. Manche Exemplare werden intensiv, andere unter denselben Bedingungen fast gar nicht gefärbt (Taf. 31, Fig. 2). Es handelt sich bei den schlecht färbbaren Exemplaren ebenso wie bei den gequollenen, den sog. Riesenformen, höchstwahrscheinlich um abgestorbene Kokken oder Degenerationsformen.

Der Gramschen Färbung sind die Meningokokken nicht zugänglich. Man findet in Lehrbüchern zuweilen noch die Angabe, daß die Meningokokken sich nach *Gram* färbten. Diese Angabe ist ebenso unrichtig wie die von einem unsicheren Verhalten gegenüber der Gramschen Methode. Die Meningokokken entfärben sich vielmehr

außerordentlich leicht bei Anwendung des *Gramschen* Verfahrens. Vereinzelte nicht entfarbte Exemplare finden sich zuweilen an dicken Stellen der Präparate. Das findet man aber auch bei anderen Gram-negativen Bakterien fast in jedem Präparat. Die Meningokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen.

Ihre **Züchtung** gelingt am besten bei Bruttemperatur; unterhalb von 25° und oberhalb von 42° C findet ein Wachstum nicht statt. Die Meningokokken wachsen aërob und vermehren sich bei Abwesenheit von Sauerstoff gar nicht. Die Reaktion der Nährböden ist am besten schwach alkalisch zu wählen. Auf gewöhnlichem Agar wächst der Meningokokkus bei direkter Züchtung aus dem erkrankten Organismus in der Regel gar nicht, günstigstenfalls ist das Wachstum nur sehr spärlich und nicht charakteristisch. Üppige Kulturen erhält man nur dann, wenn der Nährboden nicht erhitztes tierisches oder noch besser menschliches Eiweiß, z. B. Blut oder Serum, enthält. Besonders gut und charakteristisch pflegen die Meningokokken sich auf Aszitesagar (siehe Anhang) oder Menschenplazenta-Rinderserum-Agar zu entwickeln. *Zeissler* und *Gassner* empfehlen, dem Aszitesagar einen Zusatz von 2% Traubenzucker zu geben. Zur Fortzüchtung eignet sich auch das *Löfflersche* Blutserum. Nach mehrmaligen Umzüchtungen auf Nährböden mit nativem Eiweiß gelingt eine Züchtung einzelner Stämme auch auf gewöhnlichem Agar, der mit Pepton Chapoteaut hergestellt ist. Auch unter diesen Umständen pflegt nach der ersten Übertragung der Meningokokken von der Aszitesagarkultur auf den gewöhnlichen Agar das Wachstum nur sehr spärlich zu sein; eine Reihe von Kulturen geht gar nicht an. In der Regel zeigen sich nach 24 Stunden nur in einem Teile der beimpften Agarröhrchen eine oder mehrere Kolonien. Impft man nun von einer auf Agar gewachsenen Kolonie von neuem ab, so erhält man alsdann nach 24 Stunden fast immer eine üppige Kultur, die man unter Einhaltung gewisser Vorsichtsmaßregeln in einzelnen Fällen lange fortzüchten kann. Die Meningokokkenkulturen müssen sorgfältig vor der Einwirkung des Lichtes behütet werden und dürfen nur möglichst kurze Zeit außerhalb des genau zwischen 36° und 37° eingestellten Brutschrankes verweilen.

Für die erste Züchtung aus dem menschlichen Körper muß erstarrtes Serum, Serumagar oder noch besser Plazentaagar oder mit menschlicher Aszites-, Hydrozelen-, Ovarialzysten- etc. Flüssigkeit oder mit Pleuraexsudat gemischter Agar verwendet werden. Auf diesen letzteren Nährböden wachsen die Meningokokken in Form von glasig durchscheinenden Kolonien, die in ihrem Aussehen lebhaft an Vibrionenkolonien erinnern. Die Kolonien haben nach 24 Stunden einen Durchmesser von 2–3 mm, nach 48 Stunden von 3 bis 4 mm. Sie zeigen am zweiten Tage ein leicht erhabenes Zentrum, das von einem flacheren, glatten oder leicht welligen Rande umgeben ist. Sie lassen sich leicht abstechen und in Kochsalzlösung gleichmäßig verréiben, was bei den auf Löfflerserum gewachsenen Kolonien, die zudem meist kleiner und stärker gewölbt sind, nicht immer der Fall ist. Ein Zusatz von 2–5% Traubenzucker zum Nährboden befördert das Wachstum; Glycerin ist nicht wachstumsfördernd. Auf Blutagar wachsen die Meningokokken ähnlich wie die Gonokokken. Auf Gelatine ist schon deshalb, weil diese bei niedriger Temperatur gehalten

Kulturelles
Verhalten.

werden muß, ein Wachstum nicht zu erzielen. In Peptonwasser und gewöhnlicher Bouillon findet nur eine kümmerliche Vermehrung der Kokken statt. Setzt man aber diesen Nährböden defibriniertes Blut, am besten in nativer Form, zu, so tritt in der Regel ein recht üppiges Wachstum ein, das meist an der Oberfläche der Flüssigkeit zur Bildung eines Häutchens führt. In diesen flüssigen Medien gelingt die Kultur allerdings nicht bei allen Stämmen sofort; manche Kulturen müssen erst allmählich an das Wachstum in ihnen gewöhnt werden. Aszitesbouillon (1 : 3) gibt von den flüssigen Nährböden wohl die besten Resultate. Auf Kartoffeln und in Milch ist einigen Autoren eine Züchtung gelungen. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht.

Resistenz.

Die Meningokokken haben auf künstlichen Nährböden eine verhältnismäßig geringe **Resistenz**. Namentlich die in erster Generation aus dem kranken Menschen gezüchteten Kulturen lassen sich schlecht fortpflanzen, oft sind sie schon nach 1—2 Tagen abgestorben. Kulturen, die häufiger überimpft sind und sich also an die künstlichen Nährböden bis zu einem gewissen Grade gewöhnt haben, weisen meist eine längere Lebensfähigkeit auf. Es gibt aber — außer vielleicht den Influenzabazillen und Gonokokken — kaum andere, auf künstlichen Nährböden wachsende Mikroorganismen, bei denen die Schwierigkeiten der Fortzüchtung so groß sind, wie bei den Meningokokken. Ohne daß ein Grund aufzufinden wäre, büßen mitunter auch Kulturen, die bereits lange Zeit fortgezüchtet sind, plötzlich ihr Wachstum ein, selbst wenn alle Vorsichtsmaßregeln beobachtet wurden. In angetrocknetem Zustande verlieren die Kokken außerordentlich rasch ihre Entwicklungsfähigkeit. Erhitzung auf höhere Temperaturen (56° C), diffuses Tageslicht, Sonnenlicht, Desinfektionsmittel in geringen Konzentrationen töten sie in kurzer Zeit ab oder schädigen sie so, daß sie sich auf künstlichen Nährböden nicht mehr entwickeln. Wir müssen demnach die Meningokokken als sehr empfindliche Mikroorganismen betrachten, die außerhalb des menschlichen Körpers weder einer nennenswerten Vermehrung, noch einer länger dauernden Konservierung fähig sind.

Nach den Untersuchungen *Ungermanns* lassen sich Dauerkulturen am besten in Kaninchenserum anlegen, das steril entnommen, unverdünnt oder in Verdünnung mit Kochsalzlösung nach halbstündiger Erhitzung auf 60° C mit sterilem Paraffinöl überschichtet und nach genügender Abkühlung mittels einer Glaskapillare mit der Reinkultur beimpft wird. Die Meningokokken hielten sich in diesem Medium, unverändert in ihren Eigenschaften, über 1 Jahr entwicklungsfähig.

Toxinbildung.

Die Frage nach der **Giftbildung** des Meningokokkus ist bisher nicht völlig spruchreif und muß durch weitere Untersuchungen noch geklärt werden. Daß die Leibessubstanz dieses Mikroorganismus Endotoxine enthält, geht aus seinen Wirkungen im Tierversuch und auch im kranken Menschen mit Sicherheit hervor. Lösliche Toxine werden aber in nennenswerten Mengen anscheinend nicht sezerniert. Wo Giftigkeit von Filtraten der Kulturen nachgewiesen ist, handelt es sich um die aus den zerfallenden Kokken freigewordenen Endotoxine; die Kokken verfallen leicht der Autolyse, namentlich beim Schütteln.

Tierpathogenität.

Die **Tierpathogenität** des Genickstarreerreger ist außerordentlich gering. Spontane Infektionen durch Meningokokken sind bei Tieren

noch nie beobachtet worden. Die epidemische Genickstarre ist eine spontan ausschließlich beim Menschen vorkommende Erkrankung. Die meisten Versuchstiere sind auch für die experimentelle Infektion mit Meningokokken, die direkt aus dem kranken Menschen gezüchtet sind, fast völlig refraktär.

Von den kleinen Laboratoriumstieren sind die Meerschweinchen noch die empfänglichsten. Namentlich junge Meerschweinchen lassen sich durch Einführung von Kulturmengen in die Pleura- oder Peritonealhöhle tödlich infizieren. Aber auch bei Versuchen an dieser Tierart kommen starke Schwankungen in der Virulenz der Kulturen und der Empfänglichkeit der einzelnen Tiere in Betracht. Es fehlt bis jetzt noch an Methoden, die Infektion so zu gestalten, daß sie bei jedem Meerschweinchen von bestimmter Körpergröße und bei einer bestimmten Dosis der Kulturmasse tödlich endet. Einige Forscher wollen Ziegen und Affen durch Einführung der Meningokokken in den Subduralraum oder den Rückenmarksack tödlich infiziert und eine der menschlichen Genickstarre gleiche Erkrankung erzielt haben. Diese Versuche bedürfen jedoch noch der Bestätigung.

Dagegen wurde durch *Ruppel* in dem Laboratorium der Höchster Farbwerke und von *Diehl* im Berner Institut für Infektionskrankheiten festgestellt, daß die langdauernde Züchtung der Meningokokken auf Bouillon, der natives Tierblut zugesetzt ist, zur Erhöhung der Virulenz für Mäuse führt. Solche gewissermaßen gegen Tierblut immunisierte — „fest“ gewordene — Stämme töten Mäuse bei intraperitonealer Injektion in einer Dosis von $\frac{1}{10}$, ja $\frac{1}{20}$ Öse innerhalb 24 Stunden. Die Kokken vermehren sich nicht nur in der Bauchhöhlenflüssigkeit, sondern dringen auch in das Blut und die inneren Organe der Mäuse ein; innerhalb der Bauchhöhle findet man sie vielfach in Eiterzellen eingeschlossen. Aber die so für Mäuse virulenter gemachten Kulturen verlieren ihre Virulenz unter Umständen rasch wieder; auch gelingt es nicht, allen Meningokokkenstämmen diese besondere Infektiosität für Mäuse zu verleihen. Stämme, die eine ähnliche Virulenz für Mäuse wie hochvirulente Streptokokkenkulturen besitzen und in Dosen von $\frac{1}{100000}$ Öse diese Tiere töten, wie *Ruppel* behauptet hatte, gibt es nicht. In den Kadavern der Tiere sterben die Kokken sehr schnell ab.

Zur sicheren Identifizierung der Meningokokken leistet neben den morphologischen und kulturell-biologischen Prüfungen die Bestimmung der **Agglutinabilität** gute Dienste. Hochwertig agglutinierendes Serum läßt sich an Pferden und Kaninchen durch intravenöse Injektion von abgetöteten Meningokokkenkulturen erzeugen. Die Ergebnisse des Agglutinationsversuches sind nach 24stündigem Aufenthalt der Röhrechen im Brutschrank zu prüfen. Nach *Kutschers* Untersuchungen tritt bei manchen schwer agglutinablen Stämmen eine positive Reaktion dann ein, wenn die Röhrechen 24 Stunden lang bei 50—55°C gehalten werden. Mit dem Vorkommen derartig schwer agglutinabler Stämme muß man in der Praxis gerade bei den Meningokokken rechnen.

Die Unterschiede in der Agglutinabilität der einzelnen Kulturen sind meist größer als die der morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften. Sie treten zudem hier viel häufiger in Erscheinung als bei anderen spezifischen Bakterien. Kontrollproben mit Normalserum derselben Tierart, von der das spezifisch agglutinierende Serum stammt, sind deshalb besonders wichtig, weil einige den Meningokokken nahestehende Bakterienarten schon durch normales Pferde- oder Kaninchenserum zusammengeballt werden.

Daß eine zuverlässige Identifizierung der Kokken auch trotz der Agglutinationsreaktion unter Umständen Schwierigkeiten bereiten kann, haben die Unter-

Agglutina-
bilität.

suchungen von *Friese* und *Müller*, *Sachs-Müke*, *Dopter* u. a. gezeigt. Diese Autoren fanden an der Rachenschleimhaut Gesunder und an katarrhalischen Affektionen Erkrankter Gram-negative Kokken, die sich kulturell vom Meningokokkus nicht unterscheiden ließen, und stellenweise auch von Meningokokkenserum in fast gleicher Weise wie echte Stämme beeinflußt wurden. In Zeiten einer Genickstarreepidemie können derartige Kokken („S-Kokken“ nach *Friese* und *Müller*, „Parameningokokken“ nach *Dopter*) der Diagnose große Schwierigkeiten bereiten. Wenn man jedoch die morphologischen und kulturellen Verhältnisse sorgfältig prüft und im Vergleich zu einwandfreien Meningokokkenstämmen die Agglutinationsprobe bei 37° und bei 55° mit verschiedenen hochwertigen Immunsereis anstellt, ferner Agglutininbindungsversuche (s. S. 189) ausführt und die Wirksamkeit eines mit den fraglichen Kokken an Kaninchen hergestellten Immunsereis diesen Kokken und echten Meningokokken gegenüber quantitativ feststellt, dann wird wohl stets eine Differentialdiagnose möglich sein.

In mindestens 3 Wochen gewachsenen Bouillonkulturen der Meningokokken lassen sich durch spezifisches Meningokokkenserum Präzipitate erzeugen. Diese spezifische Präzipitation ist von *Dopter* zur Differenzierung und Identifizierung der Kokken empfohlen worden und kann als Ergänzung der Agglutinationsreaktion dienen.

Auch bei Zusatz von Meningokokkenserum zur klar zentrifugierten Lumbalflüssigkeit der Meningitiskranken (1 Tropfen zu 50 und 100 ccm) entstehen nach 8–12stündiger Einwirkung bei 50–55° C spezifische Präzipitate, die sich nach *Vincent* und *Bellet* diagnostisch verwerten lassen.

Genick-
starre des
Menschen.

Als Eintrittspforte der Erreger müssen wir nach den umfangreichen Untersuchungen, die in den letzten großen Epidemien von *Westenhöfer*, *v. Lingelsheim*, *Netter* und *Debré*, *Meyer*, *Busse* u. a. angestellt wurden, den Nasenrachenraum einschließlich der Rachentonsille und des hinteren Abschnittes der Nase ansehen. Hier werden im Beginn der Erkrankung regelmäßig entzündliche Veränderungen der Schleimhäute gefunden, die den bakteriologischen Befunden nach auf Einwanderung der Meningokokken zurückzuführen sind. *Göppert* stellte häufig Entzündungsherde auch in den tieferen Luftwegen fest. Nach seiner und *Busses* Ansicht können auch die Schleimhäute der gröberen und feineren Bronchien als Eintrittspforten der Meningokokken gelegentlich in Betracht kommen. *Westenhöfer* glaubt als besonders prädisponierendes Moment für die Infektion eine „lymphatische Konstitution“ hinstellen zu müssen, die sich neben der Hyperplasie der den Racheneingang umgebenden Tonsillen — vorwiegend der Rachentonsille — in einer allgemeinen Schwellung der Körperlymphdrüsen äußern soll. Spätere Untersuchungen haben jedoch Beweise für die Richtigkeit dieser Annahme nicht gebracht. Eine Hyperplasie der Rachenmandel findet sich bei Genickstarrekranken keineswegs regelmäßig und ist bei ihnen jedenfalls nicht häufiger als bei andersartig Erkrankten.

Die Dauer der Inkubationszeit ist bei der übertragbaren Genickstarre verschieden. Sie kann sehr kurz sein. Vom Moment des Eindringens der Kokken in die Gewebe, womit vereinzelt auch die Prodromalerscheinungen (Gliederschmerzen, Kopfweh, Erbrechen, Abgeschlagenheitsgefühl) beginnen, bis zum vollen Ausbruch der Krankheit vergehen nach den Beobachtungen von *Altmann* meistens 2–3 Tage, nach *Busse* 4 Tage.

Klinische
Formen und
Symptome.

Die klinischen Symptome der epidemischen Genickstarre, die als Phase — Metastase — einer allgemeinen, durch das Blut vermittelten Infektion mit Meningokokken aufzufassen ist (vgl. S. 492), haben vieles mit den Kennzeichen gemeinsam, die sich auch bei anderen Erkrankungen der Gehirnhäute, z. B. bei der tuberkulösen Meningitis, finden. Es gibt verschiedene Formen der Erkrankung mit allen Abstu-

fungen. Man unterscheidet demgemäß foudroyante, schwere und abortive Fälle. Der Verlauf kann akut, subakut oder gar chronisch sein. Ganz besonders charakteristisch für die genuine Genickstarre sind die foudroyanten Fälle, bei denen innerhalb weniger Tage oder gar Stunden nach Auftreten der ersten Symptome der Tod erfolgt. Man hat diese Form auch als apoplektiforme bezeichnet. Kinder, die eben noch in scheinbar voller Gesundheit spielten, fallen mit einem Aufschrei um, werden bewußtlos und sterben in 3—4 Stunden unter Krampferschei-

Fig. 94.



Genickstarre, 3. Krankheitstag (Blutungen am Oberschenkel und am Halse). Nach Busse.

nungen an Herzschwäche. Es besteht hierbei Fieber und Beschleunigung des kleinen Pulses. Die Augenbindehäute sind injiziert, der Kopf wird nach hinten gehalten. Bei Säuglingen besteht starke Spannung der Fontanellen.

Fig. 95.



Stadium hydrocephalicum der Genickstarre (8. Krankheitswoche). Nach Busse.

Das Fieber bietet aber auch bei den langsamer verlaufenden Fällen, welche die Mehrzahl aller Erkrankungen bilden, im allgemeinen keine typischen Kurven dar, zeigt häufig einen remittierenden Typus, ebenso oft aber auch intermittierende Anfälle. Meist setzt auch in diesen Fällen die Krankheit ohne Prodrome mit hohem Fieber und Schüttelfrost, starker Abgeschlagenheit und Schmerzen in Kopf und Nacken ein. Die Schmerzen haben oft einen bohrenden Charakter, sodaß die Kranken geradezu vor Schmerzen schreien. Häufig besteht

starkes Erbrechen. Der Kopf ist nach hinten gezogen, der Nacken steif (Fig. 94). In Haut und Schleimhäuten entstehen mitunter Blutungen. Bei Fortschreiten des Krankheitsprozesses wird der Kopf immer mehr durch die Kontraktur der Nackenmuskulatur nach hinten gebeugt, während die Wirbelsäule durch ausgleichende Wirkung der Rumpf- und Oberschenkelmuskeln sich bauchwärts krümmt. *Altmann* beobachtete viele Kranke, bei denen die Körperlast nur von dem in die Kissen gebohrten Hinterhaupt und den Gesäßknorren getragen wurde. Passive Bewegungen sind sehr schmerzhaft. Sehr konstant findet sich das *Kernigsche* Symptom, eine eigentümliche Flexionskontraktur, bei der die unteren Extremitäten im Hüftgelenk und Kniegelenk leicht gebeugt gehalten werden und die wahrscheinlich zum Teil dadurch bedingt wird, daß bei dieser Stellung eine gewisse Entspannung der Muskeln durch Druck auf die zugehörigen Nerven und Nervenwurzeln innerhalb des Duralsackes bewirkt wird. *Netter* und *Heubner* betonen, daß die Nackenstarre auch während der ganzen Dauer der Erkrankung fehlen kann.

Die Symptome von seiten des Nervensystems sind wechselnd, wie überhaupt das klinische Bild der Erkrankung sehr mannigfaltig ist. Welche Symptomenkomplexe im einzelnen Falle von seiten des Nervensystems in Erscheinung treten, hängt zum größten Teile von der Ausbreitung des Entzündungsprozesses in den Hirnhäuten und vor allem davon ab, ob der Prozeß sich mehr an der Konkavität oder Konvexität des Gehirns abspielt. Es können Schwindel, Hyperalgesie, tonische und klonische Krämpfe, Muskellähmungen (Strabismus und Ptosis) bestehen. Im allgemeinen sind Muskellähmungen, wie *Netter* hervorhebt, selten, doch sind die Muskelreflexe verändert. Daneben kommen komatöse und Exzitationszustände zur Beobachtung. Mit Giftwirkung auf das Zentralnervensystem steht die starke Abmagerung in Zusammenhang, die sich als Folgeerscheinung bei vielen Genickstarrekranken einstellt. Ebenso ist die häufig beobachtete Polyurie als Vergiftungssymptom aufzufassen.

Ein sehr häufiger Folgezustand der Meningitis ist ein starker Hydrocephalus internus. Nach Ablauf des akuten Prozesses stellt sich oft eine chronische Entzündung der Intima der Ventrikel ein und bedingt ein langsames und unaufhaltsames Siechtum. Mit großer Regelmäßigkeit erfolgt in diesem Stadium eine hochgradige Abmagerung der Kranken, die man nicht mit Unrecht als „Skelettierung“ bezeichnet hat (Fig. 95).

Gelenkaffektionen und Endokarditis können zwar durch die Meningokokken allein verursacht werden, sind meist aber wohl als Folge von Mischinfektion mit Streptokokken oder Staphylokokken aufzufassen, die sich gelegentlich an dem Krankheitsprozeß als sekundär infizierende Mikroorganismen beteiligen. Die Blutuntersuchung zeigt eine starke neutrophile Leukozytose.

Masern- oder scharlachähnliche Exantheme werden in den verschiedenen Epidemien in verschiedener Häufigkeit und verschiedenem Umfange beobachtet. Sie weisen auf einen septischen Charakter der Krankheit hin.

Wenn Genesung erfolgt, bleiben häufig schwere Störungen im Gebiete bestimmter Hirnnerven zurück, die an ihrer Austrittsstelle aus dem Gehirn durch den entzündlichen Prozeß dauernd geschädigt werden; vor allem gefürchtet sind als Folgezustände Taubheit, Verlust der Sprache und Erblindung. Bei vielen Fällen von Genickstarre bestehen starke Entzündungen der Schleimbäute des Nasenrachens und der Nebenhöhlen der Nase. Herpes wird häufig beobachtet.

Die ganz langsam zum Tode führenden Genickstarreerkrankungen teilt *Altmann* in zwei Gruppen ein. Bei der einen breitet sich die Eiterung in der Gehirnsubstanz unter Abszeßbildung aus, bei der zweiten aber führen die nach Verschwinden der Eiterung im Gehirn, vor allem in den Stirnkammern eintretenden Veränderungen (Hydrocephalus internus) den Tod herbei.

Wenngleich es bei dem Vorhandensein der geschilderten Symptome, zumal wenn sich mehrere Krankheitsfälle in einem Orte oder einem Hause häufen, meist möglich sein wird, schon aus den klinischen Symptomen die **Diagnose** „übertragbare Genickstarre“ abzugeben, so ist die Abgrenzung der Krankheit von anderen Meningitisformen, namentlich der tuberkulösen und der durch Streptokokken und Pneumokokken verursachten Gehirnhautentzündung mit Sicherheit nur durch den Nachweis der spezifischen Infektionserreger (s. S. 488) möglich. Die bakteriologisch-diagnostischen Maßnahmen zur Erkennung der Krankheit sind verschieden, je nachdem es sich um Erhebung von Befunden an der Leiche oder beim kranken Menschen handelt. Um bei der Leiche die Kokken zu finden, wird man sich im allgemeinen mit der Lumbalpunktion nicht begnügen können, weil man zu wenig Flüssigkeit zur Untersuchung erhält. Es wird meist notwendig sein, die Schädelhöhle zu eröffnen.

Diagnose.

Der **pathologisch-anatomische Befund** zeigt bei Fällen, die schnell zum Tode führten, starke Veränderungen an der Pia mater des Gehirns und Rückenmarks. Die weiche Hirnhaut ist meist sehr blutreich und milchig getrübt, im Subarachnoidealraum trifft man ein seröses oder eitriges, häufig mit Blut gemischtes Exsudat, in dem fibrinöse Flocken schwimmen. In der Regel finden sich die Hauptveränderungen an der Hirnbasis, mitunter dehnt sich aber die Entzündung über die ganze Oberfläche des Gehirns aus bis herunter zum verlängerten Mark und Rückenmark. In den Ventrikeln ist meist reichliche Flüssigkeit vorhanden, die oft auch blutige Beimengungen enthält. In foudroyant verlaufenen Fällen fehlen mitunter jegliche makroskopisch nachweisbaren Veränderungen am Gehirn.

Obduktionsbefund.

Interessant sind die Mitteilungen *Westenhöfers*, daß bei mehreren Kranken, die in den ersten 24 Stunden der Krankheit starben, kleinste Entzündungsherde im Herzmuskel, in der Marksubstanz der Nieren und in der Arachnoidea in der Umgebung der Arterien mikroskopisch nachgewiesen werden konnten. Diese Befunde bilden ein wichtiges Argument für die Annahme, daß die Genickstarreerreger von ihren Eintrittspforten aus auf dem Wege der Blutbahn im Körper verbreitet werden.

In Fällen, die erst nach mehreren Wochen zum Tode geführt haben, trifft man vorwiegend Residuen der Entzündung, Trübungen und

Verdickungen der Hirnhäute und Verwachsungen mit der Dura des Schädels. Auch hier finden sich jedoch häufig noch größere oder kleinere Eiterherde in den Maschen des Subarachnoidealraumes. Daneben entwickelt sich meist ein starker Hydrocephalus internus. Daß im Anfangsstadium der Krankheit bei fast allen Fällen eine durch den spezifischen Erreger verursachte Pharyngitis besteht, wurde bereits erwähnt.

Mikroskopische Präparate, die man aus dem Eiter oder dem Exsudat der Hirnhöhlen anfertigt, zeigen die intrazellulär gelegenen Erreger. Häufig gelingt der Nachweis mit Kokken vollgestopfter Zellen erst, wenn man viele Präparate durchsucht hat. Bei negativem Befunde kann man nicht ohne weiteres übertragbare Genickstarre ausschließen. Um die Diagnose sicher zu stellen, muß das Kulturverfahren angeschlossen werden, wobei am besten der Bodensatz des zentrifugierten Exsudats zur Aussaat auf Aszitesagar verwendet wird. Auch negative Kulturversuche beweisen nicht, daß Genickstarre auszuschließen ist, denn die Meningokokken gehen nicht nur während des Verlaufes der Krankheit ununterbrochen in der Arachnoideal- und Lumbalflüssigkeit zugrunde, sondern sterben namentlich nach dem Tode des Patienten rasch ab. In Leichen, die älter als 48 Stunden sind, ist es bisher noch nicht gelungen, Meningokokken nachzuweisen, selbst wenn sie zur Zeit des Todes in der Lumbalflüssigkeit in Mengen vorhanden waren.

Die Behauptung, daß die Meningokokken sich auch außerhalb des Schädels und Rückenmarkkanals, im Blut oder in den inneren Organen des Menschen vermehren, kann als einwandfrei bewiesen bisher nicht gelten. Dagegen ist das Blut zeitweise das Vehikel der Meningokokken; wiederholt und verschiedenen Untersuchern (z. B. *Osler*, *Marx*, *Jacobitz*, *Dieudonné* u. a.) ist ihr Nachweis im zirkulierenden Blut der Kranken gelungen.

Nachweis
der Meningo-
kokken.

Das wichtigste Untersuchungsmaterial für die bakteriologische Diagnose beim lebenden Menschen ist der mittelst Lumbalpunktion gewonnene Liquor cerebrospinalis. Die von *Quinke* in die ärztliche Technik eingeführte Lumbalpunktion hat bei der Genickstarre nicht nur diagnostischen Wert, sondern erzielt auch therapeutische Effekte. Nach sorgfältiger Reinigung und Desinfektion der Haut wird bei dem Patienten, der sich in sitzender oder liegender Stellung mit stark nach vorn gekrümmter Wirbelsäule befindet, ein mit Mandrin versehener Troikart zwischen den 3. und 4. Lendenwirbel (in der Höhe des oberen Randes der Darmbeinschaufeln) vorsichtig eingeführt. Die Flüssigkeit im Lumbalsack steht, wenn Meningitis vorliegt, meistens unter erhöhtem Druck und muß langsam abgelassen werden. Durch ein Manometer kontrolliert man, daß der Druck nicht zu tief sinkt. Nur selten fließt gar keine Flüssigkeit aus, wenn die Wandungen des Lumbalsackes stark verdickt sind und von der Nadel nicht durchbohrt werden. Für diagnostische Zwecke genügt die Entnahme von 10–20 cm; mehr als 100 cm sollten, auch wenn eine Herabsetzung des intrakraniellen Druckes angestrebt wird, auf einmal nicht abgenommen werden. Die aus der Kanüle ausfließende Flüssigkeit wird in sterilen Zentrifugengläschen aufgefangen und ausgeschleudert. Bei Meningitiskranken ist die Lumbalflüssigkeit meistens durch zellige Elemente, vorwiegend polynukleäre Leukozyten, daneben in späteren Stadien der Krankheit Lymphozyten,

getrübt. *Netter* weist aber darauf hin, daß zu Beginn der Erkrankung bei abortiven Formen und nach Ablauf der Meningitis sich häufig klare meningokokkenhaltige Flüssigkeit im Lumbalsack findet.

Aus dem Bodensatz der Zentrifugenröhrchen werden Deckglaspräparate hergestellt, die mit gewöhnlicher verdünnter Methylenblaulösung und ferner, weil hierbei besonders klare Bilder entstehen, mit eosinsaurem Methylenblau nach *May* (s. Anhang) und nach der *Gramschen* Methode gefärbt werden. Ein Teil des Bodensatzes wird auf frisch bereiteten Aszitesagarplatten ausgestrichen. Spärliche Meningokokken kann man in dem Lumbalpunktat anreichern, indem man es mit $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{5}$ Volumen steriler 10proz. Traubenzuckerlösung oder $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ Volumen Traubenzuckerbouillon versetzt und 10—12 Stunden bei 37° C hält; danach werden dann Plattenausstriche angelegt.

Für eine zuverlässige bakteriologische Diagnose muß grundsätzlich die kulturelle und biologische Identifizierung der Kokken (Agglutination) verlangt werden, wenngleich häufig schon durch das gefärbte Präparat (Taf. 31, Fig. 3) die Diagnose mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ermöglicht wird. Wie bei der Leiche spricht ein negativer bakteriologischer Befund nicht mit Sicherheit gegen epidemische Genickstarre.

Bei Meningitiskranken ist auch die Agglutinationsprobe, die Präzipitation, die Komplementbindung und die Bestimmung des opsonischen Index für diagnostische Zwecke herangezogen worden. Die Autoren sind sich aber darüber einig, daß die Proben keinen sicheren diagnostischen Wert besitzen. Sie fallen nur in einem sehr kleinen Prozentsatz der Fälle positiv aus und weisen meistens nur so geringe Ausschläge gegenüber dem normalen Serum auf, daß eindeutige Befunde zu den Seltenheiten gehören.

Bei Verdacht auf tuberkulöse Entzündung der Hirnhäute ist auf Tuberkelbazillen zu untersuchen, gegebenenfalls unter Heranziehung des Tierversuches. Bei der Pneumokokkenmeningitis, die zwar nicht als eigentliche Epidemie, aber doch auch gehäuft auftreten kann, pflegen sich die nach *Gram* färbbaren Kokken meist in großer Menge in der Lumbalflüssigkeit zu finden, vielfach in der freien Flüssigkeit, zum Teil auch in Zellen eingeschlossen. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Streptokokkenmeningitis. Die Pneumokokken weisen Kapseln auf, die Streptokokken liegen in Ketten.

Zur Feststellung von Keimträgern wird das Sekret des Nasenrachenraumes untersucht. Die Entnahme geschieht am zweckmäßigsten derart, daß Drahtsonden von etwa 20 cm Länge, die an ihrem Ende mit einem sterilen Wattebausch versehen und leicht umgebogen sind, von der Mundhöhle aus hinter dem Gaumensegel bis zu der Rachen tonsille eingeführt werden. Das auf diese Weise gewonnene Sekret wird gleich an Ort und Stelle auf Serien von Aszitesagarplatten ausgestrichen und letztere schleunigst in den Brutschrank verbracht. Eine unnötige Zeitversäumnis kann zum Absterben der etwa vorhandenen empfindlichen Meningokokken führen und somit das Untersuchungsergebnis beeinträchtigen. Die Platten werden nach 24- und nach 48-stündiger Bebrütung untersucht. Eine Untersuchung von gefärbten Ausstrichpräparaten aus dem Rachenschleim ist zwecklos, da auch beim Vorhandensein intrazellulär gelegener Doppelkokken, die morphologisch dem Meningokokkus völlig gleichen und auch dem *Gramschen* Verfahren gegenüber sich negativ verhalten, ein sicheres Urteil nicht abgegeben werden kann. Hier ist unbedingt das Kulturverfahren zu fordern. Auch bei der Identifizierung der auf den Platten zur Ent-

Ermittlung
von Meningo-
kokken-
trägern.

wicklung gekommenen verdächtigen Kolonien ist die größte Vorsicht am Platze.

Es gibt eine ganze Reihe von Bakterien im Rachensekret, die sich dem Meningokokkus sehr ähnlich verhalten. Es ist daher zu verlangen, daß außer dem typischen Aussehen der Kolonien und den früher geschilderten morphologischen und färberischen Eigentümlichkeiten der Kokken die Agglutinationsreaktion mit hochwertig agglutinierendem Meningokokkenserum ein einwandfreies Ergebnis liefert.

Als ein weiteres kulturelles Differenzierungsmittel der aus der verdächtigen Kolonie gewonnenen Reinkultur hat sich nach den Untersuchungen v. *Lingelsheims*, die von *Kutscher*, *Dieudonné* u. a. bestätigt werden konnten, die Prüfung des Vergärungsvermögens gegenüber verschiedenen Zuckerarten erwiesen. Der Meningokokkus vermag nur Maltose und Dextrose zu vergären, nicht aber Lävulose, Milhzucker, Galaktose, Rohrzucker.

Die Prüfung geschieht folgendermaßen: Man löst in Reagenzgläsern je 1 g der Zuckerarten in 10 ccm Lackmuslösung (nach *Kahlbaum*) und sterilisiert diese Lösungen durch 2 Minuten lange Erhitzung im Wasserbade. Nach dem Abkühlen werden jedem Röhrchen 0.5 ccm steriler Normalsodalösung (s. Anhang) zugefügt und nun diese Zuckerlösungen getrennt in je einem Kölbchen mit 95 ccm flüssigem Aszitesagar gleichmäßig verteilt. Der nunmehr blau gefärbte Agar wird unter entsprechender Signierung zu Platten ausgegossen und in der üblichen Weise oberflächlich mit der zu prüfenden Reinkultur geimpft. Wo eine Vergärung der betreffenden Zuckerart stattfindet, wird der Agar durch die sich bildenden Kolonien rot gefärbt.

Von den dem Meningokokkus sehr nahe stehenden Kokken, die bei der Untersuchung von Rachenschleim differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bieten können, kommen nach *Kutscher* folgende hauptsächlich in Betracht:

1. der *Micrococcus catarrhalis*, der im Anhang dieses Kapitels besonders besprochen werden soll;

2. der *Diplococcus crassus*, in dem wir die sogenannte *Jaegersche* Varietät des Meningokokkus zu sehen haben. Er ist morphologisch (Variabilität der Form und der Färbbarkeit, Tetradenbildung) dem Meningokokkus. Weichselbaum oft täuschend ähnlich, verhält sich aber der *Gramschen* Färbung gegenüber in der Mehrzahl seiner Exemplare positiv. Die Kolonien auf Aszitesagar sind kleiner als die des Meningokokkus und kompakter, weißgrau. Auf gewöhnlichem Agar sehr spärliches Wachstum, ähnlich dem des Streptokokkus. Er wächst schon bei 20° C und ist viel weniger empfindlich als der Meningokokkus; in gallensauren Salzen löst sich, wie *Lieberknecht* feststellte, dieser Kokkus im Gegensatz zu den Meningokokken und *Gram-negativen* Kokken nicht auf;

3. der *Diplococcus flavus*. Es gibt 3 Arten, von denen 2 ein intensiv goldgelbes oder gelbes Pigment bilden. Das Pigment der dritten Art ist nur sehr schwach und wird auf Löfflerserum nach 18—24, auf Aszitesagar dagegen oft erst nach 48—72 Stunden deutlich sichtbar. Es kann somit am ersten Tage dieser Kokkus leicht zu Verwechslungen Veranlassung geben, zumal das Aussehen der Kolonie sonst ebenso wie das morphologische Bild und das färberische Verhalten dem des Meningokokkus ähnlich ist und auch das Vergärungsvermögen (s. u.) im Vergleich zu letzterem nur quantitative Unterschiede aufweist. Hier entscheidet die Agglutinationsprobe, bei der aber besonders zu berücksichtigen ist, daß gerade die letztgenannte Flavusart auch von normalem Pferdeserum meist recht hoch beeinflußt wird;

4. der *Micrococcus pharyngis siccus* und

5. der *Micrococcus cinereus*. Beide zeigen grobe und sehr kompakte, trockene Kolonien auf Aszitesagar und sind dadurch leicht vom Meningokokkus zu trennen. Morphologisch und färberisch sind sie ihm aber sehr ähnlich. Tetradenbildung fehlt.

Über das Vergärungsvermögen dieser Arten gibt folgende Übersicht Aufschluß:

	Vergärungsvermögen gegenüb-r					
	Maltose	Dextrose	Lävulose	Milch- zucker	Galaktose	Robr- zucker
Meningokokkus	+	+	0	0	0	0
Mic. catarrh.	0	0	0	0	0	0
Diploc. crassus	+	+	+	+	+	+
Diploc. flavus	+	+	+	0	0	0
" " pigment- arme Art	+schwach	+schwach	0	0	0	0
Mic. pharyng. siccus . .	+	+	+	0	0	0
Mic. cinereus	0	0	0	0	0	0

Der *Diplococcus mucosus*, der ebenfalls zur Verwechslung Veranlassung geben könnte, wächst bei Zimmertemperatur in Gelatine und läßt sich dadurch leicht vom Meningokokkus unterscheiden.

Die **Ausbreitung der Genickstarre** erfolgt bei Beginn einer Epidemie meist schleichend, indem hie und da in einer Stadt oder den Dörfern eines Kreises sporadische Fälle auftreten. So kommt es nach und nach zu einer Ausbreitung des Infektionsstoffes. Oft hört die Seuche nach wenigen Erkrankungen auf, um einige Monate später wieder aufzutreten. Dieses scheinbare Erlöschen und unregelmäßige Aufflackern zeigt, daß für die Verbreitung der Infektion besondere Umstände entscheidend sind, die noch einer näheren Erforschung bedürfen. Wenn wir in den Meningokokken auch zweifellos die Erreger der epidemischen Genickstarre vor uns haben, so ist doch manches in der Pathologie und namentlich in der Epidemiologie dieser Infektionskrankheit noch durch weitere Studien zu klären.

Epidemiologie.

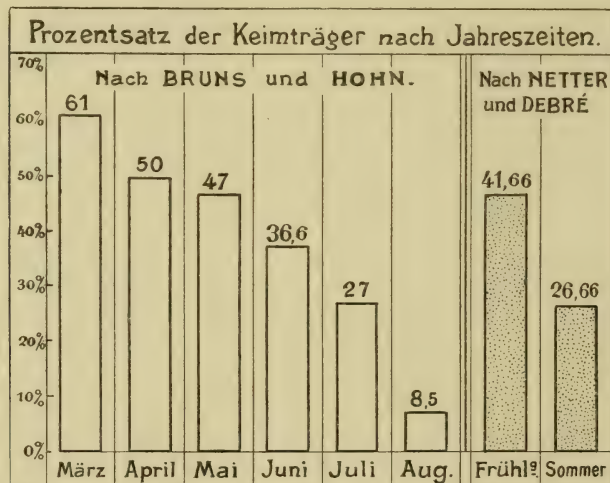
Die Erfahrung zeigt uns, daß die epidemische Genickstarre in einigen Epidemien vorwiegend Kinder, namentlich solche bis zum 6. Lebensjahre befällt, in anderen Epidemien aber hauptsächlich jüngere Erwachsene ergreift. Die Krankheit weist zeitliche Schwankungen auf; größere Epidemien kommen meist im Winter und im Frühjahr vor, um mit dem Beginn der wärmeren Witterung wieder aufzuhören. Besonders auffallend ist die örtliche Begrenzung der Genickstarre. Verschiedentlich ist sie auf bestimmte Häuser oder Stadtviertel beschränkt. Mit Vorliebe breitet sie sich in Pensionaten, Gefängnissen, Kasernen und dicht bewohnten Gebäudekomplexen aus.

Neben diesen Fällen, die wegen ihres Vorkommens in bestimmten Gebäuden miteinander in Zusammenhang gebracht werden können, kommen stets Erkrankungen an Genickstarre vor, bei denen es trotz sorgfältigster Nachforschungen nicht gelingt, eine Verbindung mit anderen Krankheitsfällen oder -herden ausfindig zu machen. In dicht bevölkerten Häusern, in kinderreichen Familien erkrankt häufig nur ein Mensch oder mehrere Mitglieder einer Familie, diese meist gleichzeitig oder kurz nacheinander, ohne daß es trotz des nahen Zusammenwohnens zu einer Häufung der Fälle kommt. Auch die Schule trägt in der Regel nicht zur Verbreitung der Genickstarre bei. Das ist um so auffälliger, als bei anderen Infektionskrankheiten, die ähnlich wie die Genickstarre vorwiegend jugendliche Personen und Kinder ergreifen, das Zusammensein der Kinder in der Schule für die Ausbreitung der Infektion förderlich ist.

Den Schlüssel zum Verständnis der Genickstarre-Entstehung und des sprungweisen Fortschreitens der Epidemien bietet die Meningokokken-Pharyngitis (S. 484). Nach den eingehenden Untersuchungen, die während der letzten großen Epidemien in verschiedenen Gegenden angestellt wurden, müssen wir annehmen, daß sich die Erreger zunächst in der Nasenrachenhöhle des Menschen ansiedeln und daß solche Meningokokkeninfektionen auf der Höhe der Epidemien, die ja meist in die Wintermonate und den Übergang zum Frühjahr fallen, weit verbreitet sind (s. Fig. 96). Es liegen hier also entsprechende Verhältnisse vor, wie wir sie auch bei Influenzaepidemien und den epidemisch auftretenden Frühjahrskatarrhen zu sehen gewohnt sind.

Nur bei einem kleinen Teil der Infizierten, namentlich bei Kindern, kommt es zu einer Allgemeininfektion: die Kokken dringen in das Blut und werden mit diesem in die Hirn- und Rückenmarks-

Fig. 96.



häute verschleppt. In diesen Fällen entsteht dann durch die Wucherung der Meningokokken die typische Genickstarre in schwererer oder leichter Form. Bei der großen Mehrzahl der Infizierten treten aber nur leichte Krankheitserscheinungen wie bei anderen Katarrhen des Nasenrachens auf oder aber es fehlen nennenswerte Beschwerden vollständig.

Die Verbreitung des Infektionsstoffes findet wohl fast stets durch diese frei umhergehenden, nur mit spezifischer Angina oder Schnupfen behafteten Personen oder völlig gesund erscheinenden **Meningokokkenträger** statt, die auch nach Erlöschen der katarrhalischen Erscheinungen die Kokken noch längere oder kürzere Zeit in ihrem Nasenrachensraum beherbergen und mit dessen Sekret durch Husten, Niesen, Ausspucken usw. auf Personen ihrer Umgebung übertragen. In dieser Weise werden bei Ortsveränderungen die Genickstarreerreger

auch in weit entlegene Häuser oder Gegenden verschleppt und so neue Seuchenbezirke geschaffen (*Busse*). Derartige Kokkenträger finden sich in der näheren Umgebung von Genickstarrekranken in großer Zahl.

So fand *Ostermann* unter 24 Mitgliedern von Familien, in denen ein Krankheitsfall vorgekommen war, 17 Kokkenträger. *Dieudonné* und *Haßlauer* wiesen Meningokokken bei 9 Stubenkameraden eines erkrankten Soldaten nach. *Bochalli* fand in einem Infanteriebataillon (485 Mann) in Beuthen, in dem ein einziger Meningitisfall festgestellt war, sogar 42 Kokkenträger, von denen 10 zu den (16) Stubenkameraden und weitere 13 noch zur Kompagnie des Erkrankten gehörten. Besonders erwähnenswert sind an dieser Stelle die Feststellungen von *Bruns* und *Hohn*. Diese Autoren wiesen bei der Untersuchung von 330 Angehörigen Genickstarrekranker 162, also fast 50% Kokkenträger nach. Am häufigsten scheinen die Väter die Keime aufzunehmen: unter 73 Familien waren 3mal bei beiden Eltern und sämtlichen (in einem Falle 5!) Kindern Meningokokken nachweisbar, 6mal nur bei beiden Eltern, 15mal beim Vater allein, 6mal bei der Mutter allein.

Im allgemeinen schätzt man heute die Zahl der Kokkenträger auf der Höhe der Epidemien auf das 10–20fache der Krankenzahl. Bei Gesunden hingegen, die zu Meningitisfällen nicht in irgendwelcher Beziehung stehen, fehlt der Meningokokkus, wie durch umfangreiche Untersuchungen von *v. Lingelsheim*, *Kolle* und *Wassermann*, *Netter*, *Bochalli*, *Fromme*, *Hancken* u. a. erwiesen worden ist. Nur *Kutscher* fand einmal unter 56 Kontrolluntersuchungen 4mal und später (gemeinsam mit *Hübener*) unter 400 Leuten 8mal Meningokokken bei gesunden Soldaten, ohne daß er greifbare Beziehungen zu Krankheitsfällen ermitteln konnte. Zur Behauptung, daß der Meningokokkus ubiquitär vorkommt, liegt also kein Grund vor, wohl aber müssen wir annehmen, daß er durch unerkannt gebliebene Kokkenträger oft in unkontrollierbarer Weise verschleppt wird. Auf diese Weise muß auch das Auftreten sporadischer Genickstarrefälle an sonst nicht versuchten Orten erklärt werden.

Im allgemeinen verschwinden die Meningokokken aus dem Nasenrachenraum von Rekonvaleszenten und Kokkenträgern nach spätestens 3–4 Wochen; nur in seltenen Fällen ist eine längere Persistenz beobachtet worden.

Die Übertragung der Genickstarre erfolgt also durch Kontakt von Mensch zu Mensch, wobei aber keineswegs gesagt ist, daß immer Meningitiskranke die Quelle der Weiterverbreitung bilden. Da der Meningokokkus gegen äußere Schädigungen, namentlich gegen Austrocknung sehr empfindlich ist, geht er in der Außenwelt schnell zugrunde. Es ist also deshalb auch nicht anzunehmen, daß er durch die Luft, den Staub oder durch Gebrauchsgegenstände weithin verbreitet wird. Einwandfreie Untersuchungen, die sein Vorhandensein in der Außenwelt beweisen könnten, liegen bisher nicht vor.

Bezüglich der Entstehung des lokalen Krankheitsprozesses nahm man früher an, daß die Kokken von der Nasenhöhle aus durch die Siebbeinzellen längs der Lymphscheide des Olfaktorius oder von der Rachenmandel aus längs der Karotis in die Gehirnhäute transportiert würden. Auf Grund der neueren Forschungen muß man es jedoch als wahrscheinlicher ansehen, daß die Erreger von dem Nasenrachenraum aus auf dem Umwege der Blutbahn in die Meningen gelangen.

Das sprungweise Auftreten der Genickstarre würde durch das Vorhandensein von gesunden Kokkenträgern hinreichend erklärt werden

können. Es bleibt allerdings immer eine auffällige Tatsache, daß Ärzte, Krankenpfleger und andere Personen, die in innige Berührung mit Meningitiskranken kommen, selten oder gar nicht erkranken. Es ist auch durch das Vorkommen von Keimträgern allein nicht verständlich, weshalb durch die Schulen keine starke Ausbreitung der Infektion erfolgt. Die zeitliche Verbreitung der Krankheit, namentlich das Vorwiegen der Erkrankungen während der rauheren Jahreszeit, würde bei Annahme der Nase als Eintrittspforte verständlicher, weil mit der Zunahme von Rachenerkrankungen, wie sie im Herbst, Winter und Frühjahr stets erfolgt, auch die Gelegenheit zur Verbreitung und Aufnahme des Infektionsstoffes sich vermehren wird. Wir müssen daher logischerweise folgern, daß zu der Infektion noch etwas Besonderes hinzukommen muß, wenn eine Genickstarreerkrankung entstehen soll. Das ist offenbar die individuelle **Disposition**. Es ist anzunehmen, daß die meisten Menschen für die Meningokokken verhältnismäßig wenig empfänglich sind, und daß nur diejenigen, bei denen Erkältung oder andere Infektionskrankheiten und vielleicht auch die lymphatische Konstitution eine besondere allgemeine oder lokale Disposition schaffen, erkranken. Bei Menschen aber, bei denen diese Dispositionsmomente fehlen, oder bei denen eine natürliche starke Unempfindlichkeit vorhanden ist, käme es, obwohl Meningokokken in der Nase vorhanden sind und wuchern, nicht zur Erkrankung. Viele epidemiologische Momente und auch die häufigen Erkrankungen bei Kindern, unter denen die lymphatische Konstitution (allgemeine Drüenschwellungen und starke Vergrößerung der Rachentonsille) weit verbreitet ist, sprechen für die Annahme einer besonderen Disposition. Bei einer den Meningokokken nahestehenden Bakterienart, den Staphylokokken, sind die Einflüsse der Disposition für das Zustandekommen einer Erkrankung ja allgemein anerkannt (Furunkulose bei Diabetikern usw.).

**Prophylaxe
und Bekämpfung.**

Bei diesem Stande der wissenschaftlichen Forschung ist eine zielbewußte **Bekämpfung** der Krankheit naturgemäß äußerst schwierig. Die Isolierung der Meningitiskranken ist unter allen Umständen durchzuführen. Auch die Angehörigen der Erkrankten sind tunlichst abzusondern, bis eine mehrmalige kulturelle Untersuchung ihres Rachensekretes ergeben hat, daß sie frei von Meningokokken sind. Die Desinfektionsmaßnahmen in den Familien, in denen Fälle von Genickstarre vorgekommen sind, haben sich in erster Linie auf die Leib- und Bettwäsche der Kranken, namentlich Taschentücher, die nächste Umgebung der Betten, Eß- und Trinkgeschirre usw. zu erstrecken. Eine Wohnungsdesinfektion wird in Hinsicht auf die geringe Resistenz des Meningokokkus nur in beschränktem Maße nötig sein und sich auf die Stellen am Fußboden, an den Wänden und Möbeln beschränken können, die mit Nasenrachenschleim oder Erbrochenem der Kranken in Berührung gekommen sind oder vermutlich verunreinigt werden konnten.

Eine zwangsweise Isolierung der gesunden Kokkenträger ist gesetzlich nicht zulässig und in der Praxis auch nicht durchführbar. Man muß sich darauf beschränken, sie über die Gefahren, die sie für andere Menschen bilden, sachgemäß zu belehren und ihnen entsprechende Verhaltensmaßregeln zu geben. Wenn angänglich, sind sie so lange ärztlich zu behandeln, bis ihr Nasenrachensekret frei von Menin-

gokokken befunden wird. Das Publikum ist durch leichtverständliche Aufsätze in den Tageszeitungen oder durch Merkblätter, wie ein solches z. B. in mustergültiger Weise von der preußischen Medizinalverwaltung herausgegeben wurde, über die Verbreitungsweise der Krankheit zu belehren und vor dem Verkehr mit Angehörigen von Genickstarrekranken zu warnen. Auf Kinder muß in dieser Beziehung besonders geachtet werden.

Bei denjenigen Kranken oder Gesunden, die Meningokokken in ihrem Nasenrachenraum beherbergen, wird man die auch sonst bei Beseitigung von Schleimhautkatarrhen üblichen Mittel, Schwitzkuren, Dampfbäder usw. anwenden, in der Hoffnung, daß mit dem Nachlassen der Sekretion auch die Meningokokken verschwinden werden. Auch durch Spülungen und Pinselungen mit desinfizierenden Mitteln muß man versuchen, die Nasenhöhle als Infektionsquelle für die Umgebung der betreffenden Menschen auszuschalten. Von verschiedenen Seiten, namentlich von *Netter*, sind Einblasungen von Pyozyanase oder, wie *Vincent* vorschlägt, von Sozodolpulver zusammen mit agglutininierendem, trockenem Genickstarreserum in den Nasenrachenraum zur Vernichtung der Meningokokken empfohlen worden. Es gelingt auf diese Weise mitunter, die leicht zugänglichen Teile des Rachens und der Nase von den Meningokokken zu befreien. Bakteriologisch-kulturelle Untersuchungen müssen zeigen, ob die Kokken durch eine derartige Behandlungsmethode dauernd bei jedem Infizierten auch aus den Tiefen der mit Nase und Rachen kommunizierenden Höhlen beseitigt sind.

Was die **Therapie** der Genickstarre betrifft, so läßt die medikamentöse Behandlung fast stets im Stich. Günstige Erfolge sieht man hier und da von dem wiederholten vorsichtigen Ablassen größerer Mengen (etwa 100 ccm) des Liquor cerebrospinalis durch Lumbalpunktion oder, wenn in späteren Stadien der Krankheit die Ventrikelauslässe nicht mehr funktionieren, von der Punktion der Ventrikel. Aber diese durch Herabsetzung des krankhaft gesteigerten Druckes in der Schädel-Wirbelhöhle und Fortschaffung von Infektionsstoff aus ihr erklärliche Wirkung ist meist nur vorübergehend und vermag in schweren Fällen den tödlichen Ausgang nicht abzuwenden. Im übrigen war man bisher auf eine symptomatische Behandlung angewiesen.

Seit dem Jahre 1906 hat man sich mit besonderem Eifer auch der Frage einer **spezifischen Serumtherapie** der Genickstarre zugewandt. *Kolle* und *Wassermann* sowie *Jochmann* waren die Ersten, die Meningokokkenserum an größeren Tieren herstellten und Methoden der Wertbestimmung angaben. Das *Kolle-Wassermannsche* Serum wird im Institut für Infektionskrankheiten *Robert Koch* in Berlin und im Sächsischen Serumwerk in Dresden hergestellt, das *Jochmannsche* bei *Merek* in Darmstadt. Andere Genickstarre-Heilsera werden in den Laboratorien der Höchster Farbwerke von *Ruppel*, in Wien von *Kraus* und *Dörr*, in Bern im Schweizer Serum- und Impfinstitut, in Paris von *Dopter* und in Amerika von *Flexner* gewonnen.

Abgesehen von dem Höchster Serum, dessen Herstellungsweise nicht näher bekannt ist, werden alle diese Sera durch langdauernde Immunisierung von Pferden mit vielen, biologisch möglichst verschiedenen Meningokokkenkulturen gewonnen. Es handelt sich also um polyvalente Sera. In Einzelheiten ist die Herstellungsweise der einzelnen Präparate

Therapeutische Maßnahmen.

Serumtherapie.

verschieden. *Kolle* und *Wassermann* immunisieren eine Gruppe von Pferden zuerst subkutan, dann intravenös mit steigenden Mengen zuerst abgetöteter, dann lebender Kulturen, eine andere Gruppe in gleicher Weise mit einem bestimmten, erfahrungsgemäß hochwertige Sera liefernden Meningokokkenstamm und eine dritte Gruppe von Pferden subkutan und später intravenös mit Schüttelextrakten verschiedener Kulturen, die reichliche Mengen der Leibessubstanzen der Kokken enthalten. Die Sera der verschiedenen Pferde werden dann gemischt.

Die Immunisierung muß langsam und vorsichtig erfolgen, damit die Pferde nicht zu empfindlich gegen die Gifte der Kokken werden.

Wert-
bestimmung
des Genick-
starreserums.

Die Wertbestimmung des Meningokokkenserums bietet weit größere Schwierigkeiten, als diejenigen anderer Heilsera. Die biologischen Eigentümlichkeiten des Genickstarreerregers und der Immunsera zwingen zur Heranziehung verschiedenartiger Prüfungsmethoden. Die Feststellung des Schutzwertes des Serums an Mäusen, die nach der Seruminjektion mit einer für Mäuse virulenten Kultur intraperitoneal infiziert werden, ist möglich, aber praktisch schwer durchführbar, weil die Erzielung und Erhaltung mäusevirulenter Meningokokken nicht immer sicher gelingt. *Kolle* und *Wassermann* und ihren Mitarbeitern hat sich in der Praxis am besten die Bestimmung des Agglutinationstiters der Sera und die Ermittlung ihres Gehaltes an Ambozeptoren mittelst der *Bordet-Gengou*-schen Komplementbindungsmethode bewährt. Von *Paltauf* und *R. Kraus* ist vorgeschlagen worden, den Wert des Serums auch gegen die aus den Kokken extrahierten löslichen Giftstoffe zu prüfen. Dieser Vorschlag bedarf indes noch weiterer experimenteller Begründung, denn wir müssen auf Grund der bisherigen Studien das Genickstarreserum als ein vorwiegend bakterizid und vielleicht bakteriotrop wirkendes, nicht aber als ein antitoxisches betrachten. *Neufeld* will den bakteriotropen Titer des Serums als Maßstab für dessen Wirksamkeit angesehen wissen und hat eine spezielle Technik angegeben, nach der die niedrigste Serumdosis festgestellt werden kann, durch die in vitro noch eine deutliche spezifische Verstärkung der Meningokokkenphagozytose erreicht wird. Dieses Verfahren bietet jedoch in der Praxis gewisse Schwierigkeiten, die hauptsächlich in der ungleichen Phagozytierungsfähigkeit der Meningokokken und ihrer häufigen Neigung zur Spontanphagozytose bestehen. Auch erschwert die ungleiche Färbbarkeit der phagozytierten Kokken in hohem Grade die Erzielung einwandfreier Resultate. Immerhin gelingt es durch Heranziehung eines Standardserums, das auch für die Festsetzung eines Mindestmaßes an komplementbindenden Stoffen nötig ist, den Mindestgehalt an bakteriotropen Stoffen festzustellen. Für sich allein bietet keines der genannten Verfahren die Gewähr einer zuverlässigen Ermittlung des Immunisierungswertes. Deshalb geschieht die amtliche Wertprüfung des Genickstarreserums mittelst des bakteriotropen Reagenzglasversuches und des Komplementbindungsversuches.

Die Feststellung, ob ein Serum den Anforderungen genügt, erfolgt mit Hilfe des Standardserums, das Bakteriotropie in der Verdünnung 1:1000 und Komplementbindung in Verdünnung von 1:100 bei den zu den Versuchen benutzten Kulturen annähernd konstant zeigt. Aber weil infolge der wechselnden Versuchskomponenten (Leukozyten, Meningokokken) und der Unmöglichkeit, konstant haltbare Meningokokkenextrakte herzustellen, die bei mehrfach wiederholten Versuchen erzielten Titer des Standardserums wechseln, ist bei jedem Versuch die Wirkung des Standardserums und des zu prüfenden Serums gegenüber den gleichen Leukozyten und Meningokokken bzw. deren Extrakten zu ermitteln. Hat ein Serum den gleichen Titer wie das Standardserum (Mindesttiter), so ist es ein einfaches oder Normalheilserum. Als zweifaches, vierfaches, achtfaches usw. Meningokokkenheilserum wird Serum mit dem doppelten, vierfachen usw. Wert des Mindesttiters bezeichnet. Ist das Verhältnis der beiden Titer eines Serums zu den geforderten Mindestwerten verschieden, so ist für die

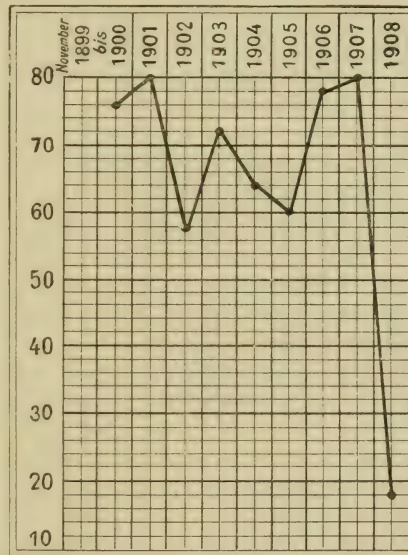
Wertigkeitsbenennung die niedrigere Verhältniszahl allein entscheidend. Erreicht einer der beiden Titer nicht den Mindestwert, so wird ohne Rücksicht auf die Höhe des anderen Titers das Serum zurückgewiesen.

Die Erfolge der Serumbehandlung waren anfangs deshalb unbefriedigend, weil zu geringe Mengen des Serums angewandt und weil sie subkutan injiziert wurden. Erst als man die Dosen erhöhte und zur intralumbalen Einverleibung überging, trat eine wesentliche Verbesserung der Resultate ein. Über die Wirksamkeit des von *Kolle* und *Wassermann* hergestellten Genickstarreserums beim Kranken haben namentlich *Levy* und *Netter* eingehende Beobachtungen mitgeteilt. Wie aus den veröffentlichten Krankengeschichten hervorgeht, hat das Serum,

Erfolge der
Serum-
therapie.

abgesehen von den bekannten, dem Serum als heterogene Eiweißkörper zuzuschreibenden unbedeutenden Nebenwirkungen in keinem Falle schädlich gewirkt, selbst wenn es bei schweren Fällen in großen Dosen zur Anwendung kam. Es hat vielmehr ausgesprochene Heilwirkungen entfaltet, wenn es zu Beginn der Erkrankung frühzeitig und in genügenden Mengen injiziert wurde. Der Verlauf der intralumbal behandelten Fälle bot im Vergleich zu den ohne Serum behandelten Kranken ein ganz anderes Bild: nichts von den vielen Komplikationen, welche die Behandlung so trostlos und die Pflege der Meningitiskranken so aufreibend machen, kein wochenlanges Erbrechen, keine länger anhaltende Unsauberkeit der Kranken, kein Dekubitus, keine Darmstörung. Auch die längere Zeit fiebernden Kranken boten nach den ersten Injektionen kein so schweres Bild, wie die ohne Serum Behandelten und die Nahrungsaufnahme war durchschnittlich weit besser. Mehrfach ist der Serumeinspritzung unmittelbar eine krisenartige Wendung zum Besseren mit Ausgang in Heilung gefolgt. Unter den von *Levy* mit Serum behandelten Kranken starben nur 11%, während die Fälle, bei denen die Serumtherapie nicht eingeleitet wurde, eine Mortalität von 70% aufwiesen. Wenn man die nicht frühzeitig Behandelten ausschließt, läßt sich nach *Kutscher* die Mortalität der mit dem *Kolle-Wassermanns* Serum behandelten Genickstarrekranken aus allen bisher vorliegenden Berichten sogar auf nur etwa 6% berechnen. *Leick* und *Kotschenreuter* berichten, daß durch die Serumbehandlung die Mortalität ihrer Kranken von 66·7% auf 20·7% herabgedrückt wurde. *Dopter* erzielte mit Meningokokkenserum bei 402 behandelten Fällen eine Verringerung der Sterblichkeit

Fig. 97.



Mortalitätskurve der Genickstarre nach Einführung der Serumtherapie (nach *Netter*).

von 60—70% auf 10·86%. *Flexner* und *Jobling* haben 400 Genickstarrefälle aus verschiedenen Ländern zusammengestellt, bei denen das von *Flexner* hergestellte Serum zur Anwendung kam, und eine Sterblichkeit der rechtzeitig Behandelten von 25% ermittelt. Ganz ähnliche günstige Erfolge erzielten mit der Serumtherapie *Currie* und *Mac Gregor*, *Raczynski*, *Ost*, *Weiß-Eder*, *Sladen*, *Netter*, *Dum* und viele andere Autoren.

Sorgfältige klinische Beobachtungen über die Wirkung der Serumtherapie haben *Netter* und *Debré* angestellt und darüber zusammenfassend in einer an klinischen und epidemiologischen Erfahrungen reichen Monographie (*La Méningite cérébro-spinale*) berichtet. Sie haben 100 Fälle serumtherapeutisch behandelt und eine Gesamtmortalität von 28% erzielt. Wenn diese 100 Fälle weiter analysiert und nach dem Zeitpunkt, an dem die Seruminjektion erfolgte, statistisch zerlegt werden, ergibt sich folgendes: Von 44 Kranken, die zwischen dem 1. und 3. Tage in Behandlung kamen, waren 8 so schwer krank, daß eine Behandlung nutzlos war. Es starb von den übrigen nur 1 = 3·33%. Selbst in den späteren Tagen der ersten Krankheitswoche erweist das Serum seine therapeutische Wirksamkeit. Die Mortalität beträgt 15·4%, ist also immer noch bedeutend geringer als bei den nicht mit Serum behandelten Kranken. Am geringsten ist die therapeutische Wirksamkeit des Serums, wie die Statistiken von *Netter*, *Flexner* und *Dopter* zeigen, bei Kindern unter 1 Jahr.

Netter verlangt, daß die Seruminjektionen so lange fortgesetzt werden, wenn nötig täglich, bis man in der durch Punktion gewonnenen Zerebrospinalflüssigkeit im mikroskopischen Bilde oder bei kultureller Prüfung keine Meningokokken mehr nachweisen kann.

Die vorschriftsmäßige Einverleibung des Serums ist, wie die sehr reichen Erfahrungen überall gelehrt haben, an sich durchaus ungefährlich und hat, abgesehen von den auch bei anderweitiger Serumtherapie bekannten unbedeutenden Nebenwirkungen, meist keine schädlichen Folgen. Selbst große Dosen werden mehrere Tage hintereinander gut vertragen.

Die serumtoxischen Erscheinungen, durch primäre Serum-Idiosynkrasie oder Anaphylaxie bedingt, sind nach *Netter* keine Kontraindikation; sie bilden nicht die Regel und pflegen mit ganz wenigen Ausnahmen vorüberzugehen. Sie können in seltenen Fällen auch zu lokalen Hirnödemen führen und Rezidive der Meningitis vortäuschen. Die unmittelbar im Anschluß an die Seruminjektionen zuweilen zu beobachtenden Temperatursteigerungen und die Benommenheit sind nach *Netter* Ausdruck der serumtoxischen Vergiftung oder anaphylaktoide Erscheinungen. Sie gehen rasch vorüber, stellen sich aber nach jeder Seruminjektion wieder ein. *Netter* warnt davor, aus der durch die Anaphylaxieforschung künstlich gesteigerten Angst vor serumtoxischen Erscheinungen, die nicht begründet ist, die Serumtherapie zu unterlassen.

Voraussetzung für günstige Resultate ist also, daß das Serum möglichst frühzeitig direkt in den Wirbelkanal injiziert wird, und zwar in kurzen Zwischenräumen von höchstens 24 Stunden an mehreren Tagen. Kindern soll man zunächst 20 ccm, später 30 ccm, Erwachsenen anfangs 30 ccm, dann 40 ccm geben. Damit das Serum an die Erkrankungsherde in den Meningen transportiert wird, ist die Tiefelagerung des Kopfes nach der intralumbalen Injektion zu empfehlen.

Auch die Injektion des Serums in die Gehirnentrikel ist mehrfach empfohlen worden, anfangs für Säuglinge, neuerdings (*Götz* und *Hanfland*, *O. Müller*, *Lewkowicz* u. a.) auch für Erwachsene. Ob diese Art der Serumtherapie, die doch immer

einen erheblichen Eingriff bedeutet, wirklich so viel bessere Erfolge zeitigt als die intralumbale Injektion, wie namentlich *Leukowicz* behauptet, darüber können erst weitere Erfahrungen völlige Klarheit schaffen.

Bei weit vorgeschrittenen Erkrankungen und überall dort, wo durch den Krankheitsprozeß ausgedehnte anatomische Veränderungen an den Hirnhäuten gesetzt sind, oder wo Komplikationen und Mischinfektionen den Krankheitsverlauf beeinflussen, ist die Serumtherapie erfolglos. Auch in foudroyanten Fällen versagt sie. Abgesehen von dieser Einschränkung, welche die Indikation zur spezifischen Heilmethode erfahren muß, ist die Anwendung des Genickstarreserums bei allen durch den *Diplococcus intracellularis* bedingten Meningitiserkrankungen unbedingt angezeigt. Man kann ohne Bedenken dem Urteil *Neufelds* zustimmen, daß das Meningokokkenserum nach dem Diphtherieserum das erfolgreichste aller Heilsera ist. Das beweisen die Statistiken, die sich auf etwa 4000 in der Literatur publizierte Fälle erstrecken.

Über die Schutzwirkung des Genickstarreserums beim Menschen liegen bisher beweiskräftige Erfahrungen noch nicht vor. Die Möglichkeit einer solchen muß aber auf Grund der Tierversuche ohne weiteres zugestanden werden.

Micrococcus catarrhalis.

In bezug auf ihr morphologisches Aussehen steht den Meningokokken eine Kokkenart nahe, die zuerst von *Seifert*, später auch von anderen Autoren in großen Mengen im eitrigen Bronchialsekret bei Fällen von fieberhafter Bronchitis gefunden wurde. Auch bei Katarrhen der Nase und des Rachens ist sie mehrfach im eitrigen Sekret nachgewiesen worden. Sie wurde von *Pfeiffer* genauer studiert und mit dem Namen „*Micrococcus catarrhalis*“ belegt, weil es wohl kaum zweifelhaft sein kann, daß sie bei gewissen, nicht sehr schwer verlaufenden katarrhalischen Erkrankungen des Respirationstraktes das ursächliche Moment darstellt.

Der *Micrococcus catarrhalis* ist unbeweglich, liegt meist in Paaren angeordnet und hat dadurch eine große Ähnlichkeit mit dem Gonokokkus. Tetradenbildung fehlt in der Regel. Bei der Behandlung nach *Gram* wird er entfärbt. Zur Züchtung eignen sich alle gebräuchlichen Nährmedien, auch Gelatine, die durch das langsam erfolgende Wachstum nicht verflüssigt wird. Auf Aszitesagar entstehen weißliche, ziemlich derbe Kolonien, die kleiner sind als gleichaltrige Meningokokkenkolonien. Die Kulturmasse ist zähe; beim Versuch, von ihr abzustechen, verschiebt sich meist die ganze Kolonie. Mikroskopisch betrachtet, erscheinen diese Kolonien bräunlich und granuliert, ihr Rand ist gezackt und weist radiär angeordnete Rippen auf. Auf gewöhnlichem Agar haben die Kolonien eine gewisse Ähnlichkeit mit denen des *Staphylococcus albus*, unterscheiden sich von diesen aber durch ihr zarteres Aussehen. Auf Blutagar bilden sich üppige, weißliche Kolonien, die nicht zusammenfließen. Die Kulturen sterben auf allen Nährmedien ziemlich rasch ab; auch kommt es schon in jungen Kulturen zur Bildung von Involutionsformen, ganz wie bei den Meningokokken. Sehr charakteristisch ist auch die intrazelluläre Lagerung der Kokken in den eitrigen Sekreten des Respirationstraktes. Man erhält hier Bilder, die den aus Meningealeiter bei Genickstarre oder aus

Trippereiter bei Gonorrhoe hergestellten mikroskopischen Präparaten sehr ähnlich sind (Taf. 32, Fig. 1). Die Tierpathogenität des *Micrococcus catarrhalis* ist noch geringer als die der Meningokokken.

Der *Micrococcus catarrhalis* kann also durch sein biologisches Verhalten von dem Meningokokkus differenziert werden, was besonders bei der Untersuchung von Nasen- und Rachensekret der Genickstarreverdächtigen und ihrer Umgebung von Wichtigkeit ist. Von dem *Staphylokokkus* unterscheidet er sich besonders durch die Unfähigkeit, Gelatine zu verflüssigen und durch die Entfärbung beim Gramschen Verfahren, vom Gonokokkus ist er vor allem auf Grund seines kulturellen Verhaltens zu differenzieren.

Literatur.

- Weichselbaum, Meningokokken mit besonderer Berücksichtigung anderer bei akuter Meningitis gefundener Mikroorganismen. Handb. d. pathog. Mikroorg., 1. Aufl., Bd. 3, 1903. Immunität bei den durch den *Microc. mening. cerebrosp.* verursachten Erkrankungen. Ebenda, Bd. 4, 1904.
- Kutscher, Übertragbare Genickstarre. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 4, 1912. — Über Untersuchungen der Nasenrachenhöhle gesunder Menschen auf Meningokokken. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
- Weichselbaum, Fortschr. d. Med., 1887. — Wiener klin. Wochenschr., 1888.
- Jaeger, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 19, 1895. — Die Zerebrospinalmeningitis als Heeresseuche. Bibl. von Coler, Bd. 9, Berlin, A. Hirschwald, 1901.
- Albrecht und Ghon, Wiener klin. Wochenschr., 1901.
- Eichhorst, Meningitis cerebrospinalis. Deutsche Klinik, herausgegeben von Leyden und Klemperer, Bd. 2, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1902.
- Kirchner, Die übertragbare Genickstarre in Preußen im Jahre 1905 und ihre Bekämpfung. Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
- v. Lingelsheim, Bakteriologische Arbeiten der hyg. Anstalt zu Beuthen während der Genickstarreepidemie in Oberschlesien im Winter 1904/1905. Ebenda.
- Westenhöfer, Pathologisch-anatomische Ergebnisse der oberschlesischen Genickstarreepidemie von 1905. Ebenda.
- Göppert, Zur Kenntnis der Mening. cerebrosp. epid. mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Ebenda.
- Altmann, Zur Prognose der epidemischen Genickstarre. Ebenda.
- Kolle und Wassermann, Untersuchungen über Meningokokken. Ebenda. — Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
- Wassermann, Über die bisherigen Erfahrungen mit dem im Inst. f. Infekt.-Krankh. hergestellten Meningokokkenserum bei Genickstarrekranken. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 39.
- Lery, Über die Wirksamkeit des Kolle-Wassermanschen Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1908 und Klin. Jahrb., Bd. 18, H. 1.
- Hirsch, Die Meningitis cerebrospinalis vom historisch-geographischen und pathologisch-therapeutischen Standpunkt. Berlin 1886.
- Busse, Die übertragbare Genickstarre. Klin. Jahrb., Bd. 23, 1910.
- Netter, Soc. biol., 1909; Soc. méd. des hôp., 1909.
- Vincent, Comptes rendus de l'Acad. de méd., 1909.
- Dopter, Journ. de méd. franç., 1910.
- Netter und Debré, La meningite cérébro-spinale. Paris, Masson & Cie., 1911.
- G. B. Gruber und Kerschensteiner, Die Meningokokken-Meningitis. Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 15, 1917. — Zeitschr. f. Hygiene u. Inf.-Krankh., Bd. 80, 1915.
- Zeissler und Gassner, Die Diagnose des *Meningococcus* Weichselbaum und ihre Vereinheitlichung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh., Bd. 84, 1917.
- Fromme und Hancken, Beurteilung von Umgebungsuntersuchungen und Meningokokkenträgern bei Bekämpfung der übertragbaren Genickstarre. Ebenda, Bd. 82, 1916.

25. VORLESUNG.

Gonokokken-Erkrankungen.

Wenn wir auch in den Werken der Ärzte des Altertums mannigfache Beweise dafür finden können, daß die Gonorrhoe als eine infektiöse, von Mensch zu Mensch übertragbare Krankheit schon den alten Kulturvölkern wohlbekannt war, so fehlen uns doch über die Verbreitung des Trippers in frühen Zeiten genauere Angaben. Die Anschauungen über das Wesen dieser Geschlechtskrankheit wurden besonders verwirrt, als alle venerischen Erkrankungen mit der sich gegen Ende des 15. Jahrhunderts in Europa ausbreitenden Syphilis identifiziert wurden. Erst gegen Mitte des 19. Jahrhunderts traten verschiedene Forscher für die Selbständigkeit der Gonorrhoe als einer wohlcharakterisierten Krankheit ein. Von ihrer infektiösen Natur war man damals allerdings nicht überzeugt, die Krankheit sollte außer durch gonorrhoeischen Eiter auch durch mannigfache chemische und solche Reize, wie sie beispielsweise von dem Lochialsekret ausgeübt werden, entstehen können.

Geschichtliches.

Die Frage der Ätiologie wurde im Jahre 1879 durch *A. Neisser* entschieden, der bei allen frischeren Fällen von Harnröhrentripper bei Männern und Frauen und bei allen gonorrhoeischen Augenblennorrhoeen regelmäßig denselben Mikroorganismus fand, den er „Gonokokkus“ nannte. Das Verdienst, den Gonorrhoeerreger zuerst auf koaguliertem menschlichen Blutserum gezüchtet und durch die Übertragung der fortgezüchteten Reinkulturen auf die menschliche Urethra unumstößlich seine ätiologische Bedeutung bewiesen zu haben, gebührt *Bumm*.

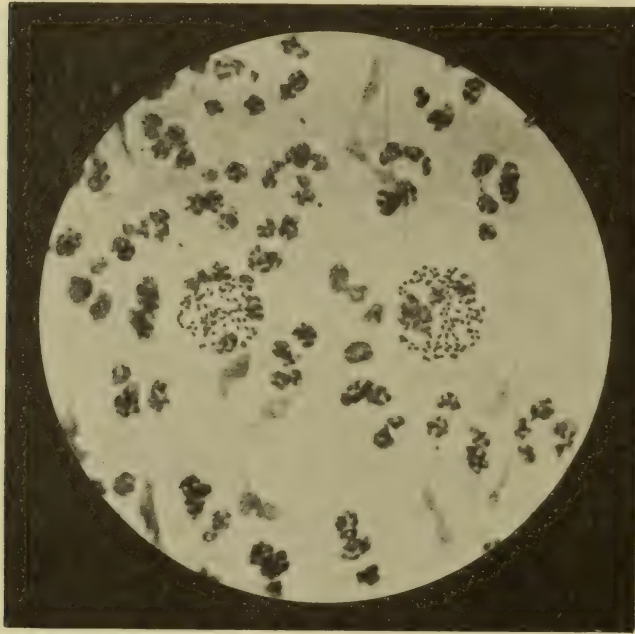
Die Gonorrhoe ist eine außerordentlich verbreitete Krankheit. Nicht nur alle Kulturvölker weisen enorme Morbiditätsziffern auf, sondern auch die Bewohner wenig kultivierter Länder sind hochgradig vom Tripper durchseucht. Die Gonorrhoe ist überall der vordringenden Kultur gefolgt. Im Innern des dunklen Erdteiles ist sie jetzt nicht weniger verbreitet, als in Australien, Zentralasien und Amerika, den Südseeinseln und Grönland. Kurz, es gibt wohl kein dem Verkehr erschlossenes Land, das von dieser Volksseuche verschont blieb.

Verbreitung der Gonorrhoe.

In Deutschland beträgt nach statistischen Angaben, die den Aufzeichnungen einzelner Krankenkassen entnommen sind, die Morbidität unter den jugendlichen Männern 10—25%. Von der Gesamtbevölkerung einer großen Stadt wurden 9‰ der Einwohner als gonorrhoeisch infiziert ermittelt. Diese Angaben entsprechen sicherlich noch nicht der wirklichen Zahl der Gonorrhoeefälle, denn abgesehen von den großen Schwierigkeiten, die sich einer zuverlässigen Statistik derartiger der Meldepflicht nicht unterliegender Krankheiten überhaupt entgegenstellen, muß berücksichtigt werden, daß eine große Zahl der Fälle nicht ärztlich behandelt wird, und daß die Diagnose der Gonorrhoe beim weiblichen Geschlecht für den Praktiker nicht immer leicht ist.

Die Übertragung der Krankheit findet in erster Linie durch den Koitus statt. Extragenitale Infektionen kommen zwar vor, sind jedoch verhältnismäßig selten. Es handelt sich in diesen Fällen am häufigsten um Ansteckungen durch infizierte Wäsche, Betten, Schwämme und Handtücher. Auch Übertragungen durch Badewasser und durch die Benutzung eiterbeschmutzter Klosetts sind möglich. Gonorrhöisch infizierte Mütter können während des Geburtsaktes die Konjunktivalschleimhäute der Kinder infizieren, ebenso kann bei neugeborenen

Fig. 98.



Gonokokken im Ausstrichpräparat aus Trippereiter.¹⁾
(Photogramm von G. Tavel.)

Mädchen eine Vulvovaginitis durch eine Infektion in der mütterlichen Vagina entstehen.

Der Gono-
kokkus.
Morphologie.

Der **Gonokokkus** ist ein Diplokokkus, der meist die Form eines Biskuits oder einer Kaffeebohne zeigt. Die Teilung geht so vor sich, daß sich die Einzelkokken in der Richtung einer auf der Längsachse des ursprünglichen Kokkenpaares senkrecht stehenden Achse einschnüren, wodurch der Spalt zwischen den Einzelkokken mehr oval wird. Kurz nach der Teilung liegen dann die Kokken in Gruppen von 4 Einzel-exemplaren beisammen. Die gewöhnliche Form im gonorrhöischen Eiter ist die ausgesprochene Semmel- oder Kaffeebohnenform. Die Größe der Kokken schwankt je nach ihrer Entwicklungsphase und der Behand-

¹⁾ Die Mehrzahl der Mikrophotogramme ist von den Herren Professor Tavel und Dr. Krumbein hergestellt.

lung des Präparates. Die gut ausgebildeten Diplokokken messen von Pol zu Pol etwa 1.6μ , in der Breite 0.8μ .

Im Ausstrichpräparat aus gonorrhöischem Eiter, dem stets Epithelzellen beigemischt sind, erscheinen die Gonokokken vielfach den Epithelien gleichsam wie Pflastersteine aufgelagert. Weiterhin ist besonders charakteristisch die Lagerung innerhalb der Eiterzellen (Fig. 98 und Taf. 32. Fig. 2 u. 3). Sie füllen mitunter den Protoplasmaleib der Leukozyten vollständig aus. Daß sie wirklich im Innern der Zellen liegen, geht daraus hervor, daß sie nirgends die Grenzen des Zelleibes überschreiten. Auch die vitale Färbung des frischen Präparates, bei der nur intrazellulär gelegene Gebilde den Farbstoff annehmen, beweist dies.

Nicht in allen Stadien der Gonorrhoe zeigt das gefärbte Präparat bezüglich der Lagerung der Gonokokken die gleichen Verhältnisse. Im schleimigen Sekret frischer Fälle, wenn die polynukleären Leukozyten noch fehlen, liegen die Erreger meist auf den Epithelien. Auch frei außerhalb der Zellen gelegene Kokken enthält der Schleim in großer Menge, während intrazelluläre Kokken nur spärlich angetroffen werden. Ist aber der Ausfluß mehr eitrig geworden, dann überwiegen bei weitem die intrazellulär gelegenen Diplokokken. In den späteren Stadien werden die in den Leukozyten liegenden Gonokokken wieder seltener angetroffen; es finden sich dann ebenso wie im Sekret der chronischen Krankheitsformen und in den Schleimfäden des klaren Urins (den sog. „Filamenten“ oder „Tripperfäden“) fast ausschließlich in Häufchen oder zu Paaren beisammenliegende extrazelluläre Kokken. Daß die Erreger nicht aktiv in die Zellen eindringen, sondern passiv durch Phagozytose aufgenommen werden, ist vor allem deswegen höchst wahrscheinlich, weil die Tripperkokken unbeweglich sind und keine Geißeln besitzen.

Die Aufnahme der Kokken in die Eiterzellen findet, wie die vergleichende Untersuchung des schon vor längerer Zeit gebildeten Eiters einerseits und des frisch aus dem Gewebe exprimierten Sekretes andererseits zeigt, erst durch die auf der Oberfläche der Schleimhaut angesammelten Leukozyten statt. Für den Verlauf der Krankheit ist dieser Vorgang bedeutungslos, da die Gonokokken sich innerhalb der Schleimhaut jahrelang halten und immer wieder zu Exazerbationen führen können.

Die Färbung des Gonokokkus gelingt leicht mit allen gebräuchlichen Anilinfarben, am besten mit gewöhnlichem Methylenblau oder mit Löfflers Blau. Wenn die Methylenblaulösungen recht stark verdünnt angewendet werden, entstehen besonders charakteristische und diagnostisch wertvolle Bilder, wie man sie bei keiner anderen Kokkenart findet. Die Kokken, die den Farbstoff sehr rasch und intensiv an sich reißen, heben sich durch ihre dunkelblaue Färbung von dem mattblau erscheinenden Protoplasma der Zellen gut ab. Doppelfärbungen geben zwar gute Demonstrationspräparate, haben aber keine besondere diagnostische Bedeutung. Für solche Kontrastfärbungen ist z. B. die Färbung nach *Pick-Jacobsohn* empfehlenswert: 8—10 Sekunden lange Einwirkung einer Mischung von 15 Tropfen *Ziehlschen* Karbol-fuchsin, 8 Tropfen gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung und 20 ccm Aq. dest. Auch das *May-Grünwaldsche* Verfahren (s. Anhang) gibt gute Kontrastbilder.

Färbbarkeit.

Bei Anwendung der Gramschen Methode gibt der Gonokokkus den Farbstoff leicht ab und färbt sich mit der Kontrastfarbe (Taf. 33, Fig. 1). Dieses Verhalten ist bei Untersuchungsmaterial, das aus der Urethra stammt, differentialdiagnostisch bedeutungsvoll, denn es kommen in der Harnröhre gar nicht selten Kokken vor, die sich durch ihre Form und Lagerung allein von dem Gonorrhoeokokkus nicht trennen lassen; sie sind aber fast stets Gram-positiv. Bei eitrigen Sekreten aus dem Mastdarm, der Scheide und vor allem aus der Mund- und Nasenhöhle ist allerdings auch der Gramschen Methode nur ein geringer Wert beizumessen. In solchen Fällen muß die kulturelle Untersuchung etwaige Zweifel entscheiden.

In Schnitten lassen sich die Gonokokken nur dann gut zur Darstellung bringen, wenn diese kräftig gefärbt und vorsichtig differenziert werden. Man verwendet zweckmäßig Lösungen von Methylviolett in Tolidin oder in Anilinwasser (Färbung etwa 30 Minuten). Die Entfärbung und Aufhellung der Schnitte erreicht man durch nur momentanes Verbringen in Alcohol absolutus und darauffolgende Übertragung in eine Mischung von 1 Teil Alcohol absolutus mit 4 Teilen Xylol. Zum Nachweis von Gonokokken in Schnitten eignen sich Doppelfärbungen weniger.

Kulturelles
Verhalten.

Bei der Züchtung stellt der Gonokokkus ziemlich hohe Anforderungen an die künstlichen Nährsubstrate. Er bevorzugt für sein Wachstum unkoaguliertes Eiweiß; auf den gewöhnlichen Nährböden, Agar, Glycerinagar, Gelatine, Bouillon, auch auf Löfflerschem Blutserum wächst er nicht. Er bedarf einer Wachstumstemperatur, die zwischen 30 und 39°C liegt, das Temperaturoptimum befindet sich zwischen 36 und 37°C. Zur Erzielung von Kulturen ist Luftzutritt erforderlich, bei Sauerstoffabschluß findet nur eine sehr kümmerliche Entwicklung statt. Die Reaktion der Nährmedien soll schwach alkalisch sein. Bemerkenswert ist, daß die Oberfläche der festen Nährsubstrate nicht allzu trocken sein darf, weil der Gonokokkus zu seinem Wachstum Feuchtigkeit nötig hat und gegen Austrocknung sehr empfindlich ist.

Als der beste Nährboden für Gonokokken gilt trotz zahlreicher in neuerer Zeit warm empfohlener Spezialsubstrate ein Serumagar, der aus 1 Teil menschlichen Blutserums und 2—3 Teilen des gewöhnlichen Fleischwasser-Pepton-Agars besteht. An Stelle des Blutserums können auch andere eiweißhaltige Körperflüssigkeiten, Aszites-, Hydrothorax- oder Hydrozelenflüssigkeit, verwendet werden. Namentlich der Aszitesagar (s. Anhang) ist sehr empfehlenswert. Es genügt auch, wenn man menschliches Serum oder Aszitesflüssigkeit in geringen Mengen auf der Oberfläche gewöhnlichen Agars ausstreicht. Dagegen ergibt der Blutagar, wie er bei der Züchtung der Influenzabazillen benutzt wird, viel unsicherere Resultate, wenn auch häufig auf ihm ein Wachstum der Gonokokken erzielt wird. Tierische Sera leisten, selbst wenn sie durch Erhitzen auf 55° ihrer bakteriziden Wirkung beraubt sind, nicht annähernd das gleiche wie menschliche Eiweißlösungen. Nach J. Koch soll Pferdeblutagar (defibriniertes Pferdeblut im Verhältnis 1:3 mit Chapoteaut-Agar von 50°C vermischt) ein guter Ersatz für Aszitesagar sein. Ein Nährboden, der dem Serumagar zwar nachsteht, aber gut brauchbar ist und leichter hergestellt werden kann, ist der Schweineserum-Nutrose-Agar. In einem Erlenmeyer-

Kölbchen werden 15 *ccm* Schweineserum mit 35 *ccm* Wasser gelöst und 2—3 *g* Glyzerin sowie 0·8—0·9 *g* Nutrose zugefügt. Unter stetem Umschütteln wird die Mischung über der Flamme bis zum Kochen erhitzt, dann nach der 20—30 Minuten dauernden Sterilisierung mit gleichen Teilen gewöhnlichen 2proz. Agars vermischt und zu Platten ausgegossen.

Die Angaben einzelner Autoren, daß auch auf gewöhnlichem Agar ein sicheres Wachstum der Gonokokken erfolge, wenn dieser nur bezüglich seiner Alkaleszenz ganz genau eingestellt sei (Zufügen von $\frac{2}{3}$ der zur Phenolphthalein-Neutralisierung nötigen Natronlösung), haben allgemeine Bestätigung nicht gefunden. Offenbar wird meist durch die mit dem Untersuchungsmaterial gleichzeitig ausgestrichenen Eiter- und Schleimmassen das nötige genuine Eiweiß geliefert und dadurch ein Wachstum ermöglicht. Schon bei der zweiten Übertragung auf gewöhnlichen Agar geht die Kultur in der Regel ein. Es gibt aber andererseits Gonokokkenstämme, die sich an das Wachstum auf gewöhnlichen Nährböden in kurzer Zeit anpassen (*Vannod*). Sie wachsen dann aber nur bei bestimmter Alkaleszenz des Mediums.

Die auf Serum- oder Aszitesagar gewachsenen Oberflächenkolonien des Gonokokkus erreichen nach 24 Stunden die Größe eines kleinen Stecknadelkopfes, sind scharf begrenzt, leicht grau gefärbt, matt durchschimmernd und von eigenartig zähschleimiger Konsistenz (Taf. 33, Fig. 2). Sie wachsen nur langsam weiter, bleiben rund, hören nach 48 Stunden in ihrer Weiterentwicklung auf und konfluieren in der Regel nicht, sodaß die Kultur bei dichter Aussaat nach reichlichem Wachstum chagrinartig aussieht. Mikroskopisch zeigen die Kolonien außer einer welligen, zart vorgeschobenen Randzone nichts besonders Charakteristisches.

Die zur Gonokokkenzüchtung brauchbaren flüssigen Nährböden entsprechen in ihrer Zusammensetzung genau den eben beschriebenen festen Substanzen; an Stelle des Agars tritt hier die Bouillon. In diesen Nährböden tritt keine diffuse Trübung auf, sondern es entwickelt sich nach 24—48 Stunden an der Oberfläche eine feinkrümelige Masse, die bei weiterem Wachstum und beim Schütteln leicht zu Boden sinkt. Das Kulturmaterial muß in flüssige Nährböden in reichlicher Menge übertragen werden; eine Oberflächenentwicklung wird am besten gewährleistet, wenn die Bakterienmasse am Rande des Röhrchens in der Höhe des Flüssigkeitsniveaus verrieben wird. In flüssigen Nährböden wird durch das Wachstum der Gonokokken eine leichte Säurebildung bewirkt. Zur Anlegung von Dauerkulturen empfiehlt sich das *Ungermansche* Verfahren der Züchtung in anaërob gehaltenem Serum (vgl. S. 482).

Die Resistenz des Gonorrhoeerregers gegen schädigende Einflüsse ist recht gering. Gegen Austrocknung ist er sehr empfindlich. Man muß deshalb auf festen Nährböden gezüchtete Kulturen, die man lebensfähig erhalten will, spätestens alle 8 Tage, wenn möglich aber jeden 3. bis 4. Tag weiter übertragen. Auch in Eiter, der an Wäsche oder an Gebrauchsgegenständen haftet, tritt sehr schnell eine Abtötung ein, wenn diese Gegenstände an der Luft trocken aufbewahrt werden. Wo jedoch Feuchtigkeit in genügender Menge vorhanden ist, z. B. an feuchten, mit gonorrhöischem Eiter beschmutzten Handtüchern und

Widerstands-
fähigkeit.

Schwämmen, können sich die Gonokokken unter Umständen einige Tage lebensfähig und virulent erhalten. Hitze vernichtet die Tripperkokken sehr schnell; schon Temperaturen von 45° C genügen, um sie während einer Dauer von wenigen Stunden sicher abzutöten. Auch bei Gonorrhoeerkrankten kann man vielfach beobachten, daß hohes, längere Zeit anhaltendes Fieber die Weiterentwicklung der Gonokokken hemmt: der Ausfluß wird geringer und Kulturen, die man um diese Zeit aus dem Eiter anlegt, wachsen nur spärlich. Eine völlige Vernichtung der Tripperkeime im kranken Menschen durch hohes Fieber ist bisher jedoch nicht beschrieben worden. Niedere Temperaturen verträgt der Gonokokkus etwas besser. Auch chemischen Mitteln, speziell den Antiseptics gegenüber, ist er sehr wenig widerstandsfähig. Für die Therapie der Gonorrhoe werden in erster Linie Präparate verwandt, die in die Schleimhaut eindringen, denn die Erreger wuchern nicht nur oberflächlich, sondern auch im Innern der Schleimhaut, in den Drüsen usw. Sublimat und Argentum nitricum sind deshalb wenig geeignet, weil sie mit den eiweißhaltigen Sekreten der Schleimhaut sofort unlösliche Verbindungen eingehen und dann nicht weiter in die Tiefe dringen können. Besser wirken die löslichen Silbersalze, unter denen sich namentlich Argonin, Protargol, Sophol und Argentamin guten Ruf in der Therapie erworben haben. Argentamin tötet Gonokokkenkulturen in Aszitesbouillon in 4000facher Verdünnung in 5 Minuten ab, Argonin in 1½proz. und Protargol in 1proz. Lösung in 10 Minuten. Einen großen Vorteil bieten diese Mittel dadurch, daß ihre reizende Wirkung auf die kranke Schleimhaut in den starken Verdünnungen, in denen sie noch wirksam sind, außerordentlich gering ist.

Giftbildung.

Lösliche Toxine bildet der Gonokokkus nicht, dagegen ist die Leibessubstanz giftig (Endotoxine). Wenn die Filtrate von Bouillonkulturen nach Injektion beim Menschen und auch bei Tieren Giftwirkungen (Fieber und schmerzhafte Haut- und Drüsenschwellung) hervorrufen, so sind diese auf Rechnung der Endotoxine zu setzen. Gerade die Gonokokken gehen ja in Kulturen schon sehr früh in großer Zahl zugrunde, und es können daher selbst 24stündige Kulturen schon beträchtliche Mengen ausgelaugter Giftstoffe enthalten.

Tierpathogenität.

Für Tiere ist der Gonokokkus nicht pathogen. Bei keiner Tierart ist es bisher durch irgend einen Infektionsmodus gelungen, Gonokokken zur Vermehrung und zur Entfaltung pathogener Wirkungen zu bringen. Mit den Giften kann man allerdings krankhafte Erscheinungen und sogar den Tod bei verschiedenen Arten von Versuchstieren hervorrufen; besonders charakteristische Merkmale kommen aber auch der Giftwirkung des Gonorrhoeerregers nicht zu.

**Gonokokken-
infektionen
des
Menschen.**

Bei der **Gonorrhoe des Menschen** bilden die Eingangspforten für die Tripperkokken die Schleimhäute, die im einzelnen je nach dem Alter des Individuums in verschiedenem Grade für die Infektion disponiert sind. Die Urethralschleimhaut bildet sowohl beim Manne wie beim Weibe bei weitem am häufigsten den Sitz der primären Erkrankung, und zwar ist sie in allen Lebensaltern etwa gleich empfänglich. Nach der Urethra kommt zunächst die Konjunktiva in Betracht, die beim Neugeborenen besonders leicht, in späteren Lebensaltern aber anscheinend schwer infiziert wird. Von den

Schleimbäuten des weiblichen Genitaltrakts erkrankt die Vaginalschleimhaut ebenfalls beim Kinde leicht, beim erwachsenen Mädchen schon seltener, bei Frauen, die geboren haben, dagegen nur äußerst selten. Gonorrhoeische Infektionen der Schleimbäute des Uterus und seiner Adnexe werden wiederum bei Frauen sehr häufig beobachtet; sie kommen bei Kindern wohl deshalb nur selten vor, weil hier die Cervix noch fest geschlossen ist. Weiterhin ist die Rektalschleimhaut für den Gonokokkus sehr empfänglich. Altersunterschiede scheinen hier erhebliche Differenzen nicht zu bedingen. Die Rektalgonorrhoe entsteht bei Frauen häufig im Anschluß an die vaginale Infektion, wenn mit dem aus der Vagina fließenden infektiösen Sekret die Keime in die Analöffnung gelangen. Die Schleimhaut der Harnblase erkrankt beim Manne sowohl wie beim Weibe verhältnismäßig selten, noch seltener kommen Infektionen der Mund- und Nasenschleimbäute vor.

In Kinderkrankenhäusern treten Gonorrhoeerkrankungen in Form der Vulvovaginitis bei kleinen Mädchen gelegentlich epidemisch auf. In solchen Fällen liegt fast ausnahmslos Übertragung durch infizierte Nachtgeschirre, Thermometer, Badeschwämme usw. oder durch die Hand der Pflegerinnen infolge grober Fahrlässigkeit vor.

Der Verlauf des Harnröhrentrippers pflegt sich so zu gestalten, daß zunächst die Gonokokken auf der Schleimhaut wuchern, die durch seröse Exsudation, Erweiterung der Blutgefäße und Auswanderung zahlreicher Leukozyten anschwillt. Die Erreger dringen alsbald auch zwischen die einzelnen Epithellagen, ja auch in die obersten Schichten des submukösen Bindegewebes vor und wirken durch ihre Giftstoffe entzündungserregend. Mit Vorliebe siedeln sie sich an den Stellen, wo Drüsenausführungsgänge und Krypten in der Schleimhaut vorhanden sind, in der Tiefe an und sind hier der Therapie naturgemäß schwer zugänglich.

Wenn die Infektion nicht in dem soeben kurz skizzierten akuten Stadium zur Ausheilung kommt, entsteht ein chronisches Leiden, das durch einen mehr schleichenden Verlauf mit Exazerbationen und Nachschüben charakterisiert ist. Beim chronischen Tripper tritt die Wucherung der Gonokokken auf der veränderten Schleimhaut wesentlich zurück gegen diejenigen in einzelnen versteckten Herden, die meist in Buchten und Drüsengängen ihren Sitz haben. Besonders die Ausführungsgänge der *Littreschen* und *Cowperschen* Drüsen in der Pars posterior urethrae, diejenigen der Prostata und beim Weibe die Ausführungsgänge der *Bartholinischen* Drüsen bieten den Gonokokken geeignete Schlupfwinkel.

*Chronische
Formen.*

Wenn die Gonokokken von der Harnröhrenschleimhaut aus per contiguitatem weiter vordringen, entstehen die als Komplikationen des Trippers so häufig beobachteten Krankheitsbilder — beim Manne: Epididymitis gonorrhoeica; beim Weibe: die gonorrhoeischen Infektionen der inneren Genitalorgane, des Uterus und des ihn umgebenden Bindegewebes, der Tuben, der Ovarien und des Peritoneums — Krankheitserscheinungen, die wegen ihres chronischen Charakters und der Rezidive so häufig Siechtum und Sterilität bedingen und deshalb besonders gefürchtet sind.

*Komplikationen
und
Metastasen.*

Auch von echten Metastasenbildungen kann der Harnröhrentripper gefolgt sein. Verschleppungen des Virus durch die Lymphbahnen

kommen vor, noch häufiger aber scheint der Gonokokkus durch den Blutstrom verbreitet zu werden. Er verhalten sich die Gonokokken hier demnach ebenso wie die anderen Septikämieerreger. Sie siedeln sich auf und in den Herzklappen an (Endocarditis gonorrhoeica), befallen die Synovialmembranen der Gelenke und Sehnenscheiden, die Schleimbeutel und, wenn auch seltener, sogar die serösen Häute. Bei schweren Infektionen können sich auch Abszesse im Unterhautzellgewebe, Periostitiden und Osteomyelitiden bilden.

Früher nahm man an, daß alle diese letztgenannten Krankheitsformen lediglich durch die zirkulierenden Gifte des Gonokokkus bedingt seien oder daß sie unter dem Einflusse dieser Toxine durch die gewöhnlichen Eitererreger hervorgerufen würden. Die Untersuchungen der neueren Zeit haben aber ergeben, daß auch bei solchen Affektionen, wenn man nur rechtzeitig untersucht, lebende Gonokokken in Reinkultur gefunden werden. Wiederholt ist der kulturelle Nachweis der Erreger in Fällen gonorrhoeischer Allgemeininfektion im Blut und in Exsudaten der Gelenke und serösen Häute gelungen. Diese Metastasenbildungen werden bei etwa 0.7% der ärztlich behandelten Fälle beobachtet. Mischinfektionen durch Streptokokken oder Staphylokokken kommen beim Tripper zwar vor, sind aber jedenfalls viel seltener, als man früher annahm.

Während bei den letztgenannten Affektionen der Gonokokkus als die direkte Ursache durch vielfache Befunde sicher nachgewiesen ist, muß es bei anderen Krankheitserscheinungen, die nicht selten als Komplikationen der Gonorrhoe, und zwar meist neben anderen Symptomen der gonorrhoeischen Allgemeininfektion, vorkommen, vorläufig unentschieden bleiben, ob sie als direkte Wirkungen der verschleppten Erreger selbst oder als Wirkungen der zirkulierenden Toxine aufzufassen sind. Das gilt für die Exantheme mannigfacher Art und für die verschiedenen Formen lokalisierter Nervenerkrankungen.

Die Exantheme sind bald urtikariaähnlich, bald knoten- oder blasenförmig. Von Nervenerkrankungen kommen neuralgische Affektionen (Ischias, Achillodynie), Muskelatrophien und atrophische Lähmungen, meist in unmittelbarer Umgebung gonorrhoeisch infizierter Gelenke, ferner Neuritiden und Myelitiden im engeren Sinne vor. Die Möglichkeit, daß es sich auch bei diesen Affektionen um direkte Metastasenbildung handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, andererseits können aber ähnliche Erscheinungen von seiten des Nervensystems im Tierversuch auch durch Injektion von Gonokokkentoxinen hervorgerufen werden.

Bakteriologische
Diagnose.

Die **Diagnose** der Gonorrhoe kann einwandfrei nur durch den Nachweis der Gonokokken erbracht werden. In der Praxis wird man sich mit der mikroskopischen Untersuchung des verdächtigen Sekrets begnügen können, wenn man bei Fällen frischen Harnröhrentripers typisch gelagerte und Gram-negative Doppelkokken findet. Schwieriger wird die Entscheidung, wenn nur vereinzelt liegende Gram-negative Kokken mit vorwiegend extrazellulärer Lagerung im Ausstrichpräparat aufzufinden sind, wie es bei chronischer Gonorrhoe häufig der Fall ist. Man muß in solchen Fällen berücksichtigen, daß sowohl im männlichen wie im weiblichen Urogenitalkanal schon normalerweise andere Gram-negative, dem Gonokokkus ähnliche Diplokokken vorkommen. Diese

zeigen aber wohl niemals die für den Tripperkokkus typische intrazelluläre Lagerung und Häufchenbildung. Zur Färbung der Ausstrichpräparate eignet sich stark verdünnte wässrige Methyleneblaulösung oder das Verfahren nach *May-Grünwald* (s. Anhang).

Für Präparate, in denen von vornherein mit dem Vorhandensein spärlicher Gonokokken inmitten einer reichhaltigen Bakterienflora zu rechnen ist, also besonders für die Untersuchung der Genitalsekrete bei der Gesundheitskontrolle der Prostituierten, ist die Doppelfärbung mit Thionin-Pikrinsäure empfehlenswert, die zuerst von *v. Leszcynski* angegeben und später von *Kindborg* modifiziert wurde. Benötigt wird eine Karbolthioninlösung (10 ccm einer gesättigten Lösung von Thionin in 50proz. Alkohol + 100 ccm 1proz. Karbolwasser), die nötigenfalls mit Wasser soweit verdünnt werden muß, daß sie im Reagenzglas eben durchscheinend ist, und eine alkalische Pikrinsäurelösung (gesättigte wässrige Pikrinsäurelösung mit 1proz. Kalilauge zu gleichen Teilen). Man läßt die Karbolthioninlösung auf die in üblicher Weise durch Hitze fixierten Präparate 1 Minute einwirken, tupft nach Wasserspülung zwischen Fließpapier ab, träufelt 1 Minute lang die alkalische Pikrinsäurelösung auf und entfernt die Pikrinsäure durch ganz kurzes (sekundenlanges) Übergießen mit Alkohol; danach Wasserspülung, Trocknen usw. In den Präparaten erscheinen die Zellkerne deutlich rot, die Leukozytenkerne zuweilen sogar braunrot; alle Gonokokken sind dunkelbraun, sepiafarben, sämtliche übrigen Bakterien rot gefärbt. Das Verfahren hat vor den einfachen Färbungen den Vorteil, daß bei Massenuntersuchungen das Auge nicht so leicht ermüdet, weil die Gonokokken elektiv gefärbt sind.

In zweifelhaften Fällen ist das Kulturverfahren heranzuziehen, das bei Verwendung zusagender Nährböden vielfach die Entscheidung ermöglichen wird. Stets muß man sich aber vor Augen halten, daß negative bakteriologische Befunde das Bestehen einer Infektion nicht mit Sicherheit ausschließen.

Zu einer leichteren Auffindung von Gonokokken in dem spärlichen Sekret bei alter Gonorrhoe kann man sich auch der sogenannten Provokationsverfahren bedienen, die entweder in einer mechanischen Auspressung der Schleimhaut (unter besonderer Berücksichtigung der Drüsengänge) oder in der Injektion sekretionsfördernder Mittel (z. B. *Argentum nitricum*) bestehen. Durch die diesen Maßnahmen folgende Hyperämie und seröse Durchtränkung der Schleimhaut werden den im latenten Zustand befindlichen Gonokokken vorübergehend wieder bessere Vegetationsbedingungen geschaffen, und es gelingt auf diese Weise sehr oft deren Nachweis, wo sonst bei wiederholter und genauester Untersuchung des regulären Sekrets nur negative Resultate gewonnen wurden.

Von extragenitalen gonorrhoeischen Schleimhauterkrankungen bietet die blennorrhoeische Konjunktivitis der Neugeborenen und Erwachsenen bezüglich des sicheren Nachweises der Gonokokken oft Schwierigkeiten. Die Bindehaut des Auges beherbergt, wie wir jetzt wissen, gar nicht selten Diplokokken, die mikroskopisch nur sehr schwer vom *Neisser*'schen Gonokokkus zu trennen sind und sich bei der Gramschen Färbung ebenfalls negativ verhalten. Es sei hier nur an den Meningokokkus und den *Micrococcus catarrhalis* erinnert, die durch den Tränenangang von der Nasenhöhle aus leicht auf die Konjunktiva einwandern können und hier auch oft intrazellulär liegend angetroffen werden. Auch hier wird die kulturelle Untersuchung des verdächtigen Sekretes über die Natur der Erkrankung vielfach Aufschluß geben. Das gleiche gilt für die seltenen Fälle, in denen als Erreger einer Allgemeininfektion oder in Gelenkgüssen usw. Doppelkokken gefunden werden,

bei denen nicht ohneweiters festzustellen ist, ob es sich um Gonokokken, Meningokokken oder diesen ähnliche Mikroorganismen handelt.

Immunität.

Eine **Immunität** der menschlichen Gewebe gegen Gonokokkeninfektion wird durch Überstehen der Gonorrhoe nicht erzielt, selbst nicht durch schwerste Formen der Erkrankung und durch Allgemeininfektion. Die Schleimhäute sind vielmehr nach Ablauf einer ersten Infektion sofort ebenso empfänglich wie vorher. Früher sah man in dem Übergang der akuten Gonorrhoe in das chronische Stadium den Ausdruck einer gewissen Immunität. Heute wissen wir aber, daß das Chronischwerden des Prozesses lediglich auf einer Verminderung der Wachstumsenergie der Gonokokken beruht, denen die veränderte Schleimhaut einen weniger zusagenden Nährboden abgibt. Daß eine Immunität nicht die Ursache dieser Änderung sein kann, geht schon daraus hervor, daß Patienten mit chronischer Gonorrhoe sich von neuem infizieren können („Superinfektion“).

Mit den Giftstoffen der Gonokokken kann man jedoch Tiere durch Injektion steigender Dosen aktiv immunisieren, und deren Serum vermag bei Meerschweinchen die Wirkung mehrfach tödlicher Dosen des Giftes zu paralysieren. Praktische Bedeutung haben diese experimentellen Erfahrungen bisher nicht gewonnen. Intravenös mit Gonokokken vorbehandelte Tiere liefern ein Serum, das, wie *Vannod* zeigte, diese Kokkenart spezifisch agglutiniert und sich auch bezüglich der Komplementverankerung nach *Bordet* und *Gengou* als spezifisch wirksam erweist. Gonokokkenserum wirkt nach den Untersuchungen von *Bruck* und *Vannod* bei der Methodik der Komplementverankerung nicht auf andere Kokken und namentlich nicht auf die den Gonokokken im System nahestehenden Meningokokken, wie umgekehrt die Gonokokken nicht durch Meningokokkenserum beeinflußt werden.

Serum-
therapie.

Wenn auch bei Komplikationen der Gonorrhoe, namentlich bei Gelenkerkrankungen, bisweilen durch die **Behandlung mit spezifischem Serum** Besserungen erzielt worden sind, so ist doch der praktische Wert der Serumbehandlung nach den bisherigen Erfahrungen nur als sehr gering anzusehen. Unkomplizierte Fälle von Harnröhrentripper werden in der Regel nicht günstig beeinflußt. Dagegen hat das Serum nach den Erfahrungen verschiedener Kliniker einen günstigen therapeutischen Effekt bei Fällen von gonorrhöischer Gelenkentzündung und Allgemeininfektion.

Vakzine-
therapie.

Während also die Serumtherapie sich nur bei der Behandlung einzelner Formen der Gonokokkeninfektion als aussichtsreich erwiesen hat, werden neuerdings günstige Erfolge der aktiven Immunisierung in Gestalt der **Vakzinationstherapie** nach dem Vorgange *Wrights* berichtet. *Bruck*, der sich mit der Erprobung und Ausbaug dieses Heilverfahrens besonders beschäftigt hat, empfiehlt für die Behandlung gonorrhöischer Komplikationen die wiederholte intramuskuläre (Glutaeen) Injektion steigender Dosen von Gonokokkenvakzin, wie es nach seinen Angaben durch die *Scheringsche* Fabrik in Berlin unter dem Namen „Arthigon“ in den Handel gebracht wird. Es sollen mehrere kräftige Reaktionen mit deutlicher Temperatursteigerung erzielt werden. Er beginnt mit 0.5 ccm und steigt allmählich, wenn die Temperatursteigerung abgelaufen ist, bis eventuell auf 2.0 ccm. Mehr als 5—6 Injektionen

sind selten notwendig. Fiebernde Kranke eignen sich nicht zu dieser Behandlung. Die Wirkungsweise des Verfahrens erklärt *Bruck* durch eine der Tuberkulinwirkung analoge Reaktion der erkrankten Gewebe.

Unverkennbar günstige Erfolge der Vakzinetherapie haben außer *Bruck* auch zahlreiche andere Kliniker mit polyvalenten Impfstoffen, die aus abgetöteten Gonokokken bestehen, bei gonorrhöischen Arthritiden, Epididymitiden und Adnexerkrankungen gesehen. Über die Wirkungen bei Prostatitis, Cystitis und Vulvovaginitis kleiner Mädchen gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Bei der unkomplizierten Urethralblennorrhoe versagt auch diese Behandlungsart.

Ob sich die Aussichten der Vakzinebehandlung bessern, wenn man jedesmal die Gonokokken des betreffenden Patienten zur Vakzinbereitung verwendet (homologes Vakzin oder sog. „Auto-Vakzin“), wie dies von einigen Beobachtern behauptet wird, muß erst durch weitere Erfahrungen festgestellt werden.

Die Bestimmung des opsonischen Index nach *Wright* ist bei der Durchführung der Gonorrhoe-Therapie mit abgetöteten Impfstoffen nicht notwendig, ja nach Bericht der meisten Autoren sogar irreführend. Die klinische Beobachtung und die Befolgung der Regeln, die sich allgemein bei aktiven Immunisierungsprozeduren als richtig erwiesen haben, genügen vollkommen. Es ist Sache der Erfahrung des Immunisators, die geeigneten Dosen der Impfstoffe und die Intervalle der Injektionen zu bestimmen (s. 14. Vorlesung: „Bakteriotherapie“).

Die **Verhütung** der Gonorrhoe ist eigentlich erst in neuerer Zeit, seitdem man ihre Bedeutung als Volksseuche richtig erkannt und gewürdigt hat, Gegenstand mannigfacher Beratungen und Maßnahmen geworden. Alle Hygieniker und Ärzte sind sich darüber einig, daß aus den verschiedensten Gründen eine aussichtsreiche Bekämpfung der Gonorrhoe zu den allerschwierigsten Aufgaben gehört und daß deren Lösung bisher keineswegs gelungen ist. Man muß sich mit dem Erreichbaren bescheiden und sich deshalb beschränken auf eine sachgemäße Überwachung der Prostitution, die möglichst genaue Untersuchung der Prostituierten auf Gonokokken und auf die gewissenhafte Ausheilung aller in ärztliche Behandlung kommenden Fälle. Die Einführung einer Meldepflicht läßt sich bei dieser Infektionskrankheit nicht durchführen. Dagegen ist von einer rationellen Aufklärung des Volkes, namentlich der heranwachsenden männlichen Jugend, über das Wesen und die Bedeutung der Gonorrhoe und deren Komplikationen viel zu erhoffen. Die Einrichtung von Beratungsstellen für Geschlechtskranke wird für die Frühdiagnose und die Abortivbehandlung der Gonorrhoe, die sehr aussichtsreich ist (*Blaschko, Scholtz* u. a.), von großem Nutzen sein. Alle Personen, die verdächtigen Ausfluß bemerken, sollten sogleich einen Arzt oder eine solche Beratungsstelle aufsuchen.

Prophylaxe
und Be-
kämpfung.

Die in neuerer Zeit vielfach empfohlene individuelle Prophylaxe gegenüber der Urethralgonorrhoe des Mannes (Einträufelung einer 10proz. Protargol-Glyzerinlösung in das Orificium externum der Harnröhre unmittelbar nach dem verdächtigen Koitus) hat zwar gute Erfolge, läßt sich aber sehr schwer allgemeiner im Publikum einführen.

Tripperkranke sind auf die Gefahr der Ansteckung anderer aufmerksam zu machen. Sie sollten stets eigene Waschgefäße und gesonderte Handtücher erhalten und sind auch über die Möglichkeit einer Bindehautinfektion zu belehren. Gonorrhoeekranke Mütter müssen darauf hingewiesen werden, daß außerdem die Benutzung gemeinsamen Badewassers, gemeinsamer Schwämme u. dgl. Übertragungen auf die Kinder zur Folge haben kann.

Die durch Gonokokkeninfektion während des Geburtsaktes entstehende Ophthalmoblennorrhoea neonatorum wird bekanntlich durch Einträufelungen von Silberlösungen in den Konjunktivalsack unmittelbar nach der Geburt mit großem Erfolge bekämpft. Ein sehr wenig reizendes, dabei aber stark wirksames Silberpräparat ist nach den vieljährigen Erfahrungen von *v. Herff* das Sophol. Seit der Einführung dieses Präparates in der Basler Gebäranstalt sind die Infektionen der Neugeborenen auf ein Minimum herabgesunken, wie es nach den genauen vergleichenden Statistiken von *v. Herff* mit keinem anderen Mittel erzielt wird. Während früher in einzelnen Gebäranstalten 10—14% (nach *Oppenheimer* und *Lomer* sogar 27—28%) der Neugeborenen an dieser Infektion erkrankten, kommen heute in gut geleiteten Kliniken dank diesen prophylaktischen Maßnahmen Blennorrhoeen kaum noch vor. Das ist ein segensreicher Fortschritt, da mehr als die Hälfte der Insassen von Blindenanstalten ihre Sehkraft durch blennorrhoeische Erkrankung und deren Komplikationen verloren haben.

Einschlußblennorrhoe.

In neuerer Zeit sind bei eitrigen Katarrhen der Harnröhren- und Zervixschleimhaut sowie bei Blennorrhoea neonatorum von *Heymann*, *Lindner* u. a. Zelleinschlüsse nachgewiesen worden, die den von *v. Prowazek* und *Halberstädter* bei Trachom gefundenen durchaus gleichen. Man hat auf Grund dieser Befunde einen gewissen Zusammenhang zwischen Gonorrhoe und Trachom annehmen wollen. Zu einer solchen Annahme bieten die bisherigen Untersuchungen keine Berechtigung. Man kann aus ihnen nur schließen, daß es Urethritiden und Blennorrhoeen gibt, bei denen jene Einschlußkörperchen ein regelmäßiger und charakteristischer Befund sind, und daß letztere vielleicht Parasiten und die Erreger dieser Erkrankungen oder der durch sie hervorgerufenen Zellveränderungen sind. Mit Gonokokken haben sie aber sicher nichts zu tun. Sie werden meist bei solchen Schleimhautaffektionen gefunden, bei denen der Nachweis von Gonokokken trotz wiederholter und gründlichster Untersuchung nicht gelingt und die auch in ihren Symptomen und im Verlauf von den gonorrhoeischen Urethritiden und Blennorrhoeen oft deutlich verschieden sind. Andererseits werden die Einschlußkörperchen bei typischen Gonokokkeninfektionen in der Regel vermißt. Wo Gonokokken und Einschlußkörperchen gleichzeitig nachweisbar sind — an dem Vorkommen solcher Fälle besteht kein Zweifel mehr —, da handelt es sich um das gleichzeitige Wuchern zweier verschiedener Mikroorganismen in der Schleimhaut. *Heymann* bezeichnet diese Krankheitsfälle im Gegensatz zu den „Einschlußblennorrhoeen“ mit Recht als „Mischblennorrhoeen“. Auf die Einschlußkörperchen werden wir an späterer Stelle bei der Besprechung der sog. Trachomkörperchen zurückkommen.

Literatur.

- Jos. Koch*, Gonorrhoe. Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 4, 1912.
- Bruck*, Immunität bei Gonorrhoe. Ebenda.
- A. Neisser*, Über eine der Gonorrhoe eigentümliche Mikrokokkenform. Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1879. — Die Mikroben der Gonorrhoe. Deutsche med. Wochenschr., 1882. — Forensische Gonorrhoefragen. Ärztl. Sachverständigen-Zeitschrift. 1885.
- Bumm*, Menschliches Blutserum als Nährboden für pathogene Mikroorganismen. Deutsche med. Wochenschr., 1885. — Die Mikroorganismen der gonorrh. Schleimhauterkrankung. Wiesbaden 1885.
- Wassermann*, Über Gonokokkenkultur und Gonokokkengift. Berliner klin. Wochenschr., 1897 u. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 27, 1898.
- Finger*, Gonorrhoeische Allgemeininfektion. Verhandl. des 4. internat. Dermatol.-Kongr., Paris 1900.
- Bujwid*, Gonokokken als Ursache pyämischer Abszesse. Zentralbl. f. Bakt., 1895.
- Eulenburg*, Über gonorrhoeische Nervenerkrankungen. Deutsche med. Wochenschr., 1900.
- Wertheim*, Deutsche med. Wochenschr., 1891 und Arch. f. Gyn., Bd. 42, 1892.
- Kiefer*, Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. Festschr. f. *Martin*. Berlin 1895.
- v. Leyden*, Deutsche med. Wochenschrift, 1893, Nr. 38.
- Michaelis*, Deutsche med. Wochenschrift, 1897.
- Finger*, *Ghon* und *Schlagenhauser*, Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 18, 1894.
- Bruck*, Über spezifische Behandlung gonorrhoeischer Prozesse. Deutsche med. Wochenschrift 1919. — Med. Klinik 1910.

26. VORLESUNG.

Streptokokken-Krankheiten.

Geschichtliches.

Durch Streptokokken verursachte Krankheiten sind schon im Altertum vorgekommen. Wir wissen das mit ziemlicher Sicherheit vom Erysipel und von den sich an Verwundungen anschließenden Streptokokken-Krankheiten, z. B. der sogenannten Wundrose. Aber erst verhältnismäßig spät, nämlich um die Mitte des vorigen Jahrhunderts, hat man Wundrose und Erysipel als Infektionskrankheiten erkannt und von diesem Gesichtspunkte aus näher studiert. Um diese Zeit begann auch die Erkenntnis sich Bahn zu brechen, daß klinisch zum Teil recht verschiedenartig verlaufende Krankheiten, wie z. B. die allgemeine Sepsis und die Wundrose, miteinander in Zusammenhang stehen. Erst durch die Auffindung des Erregers der hierher gehörigen Krankheiten konnte jedoch ein genaues Studium nach dieser Richtung einsetzen. Von dem Gedanken durchdrungen, daß kleinste Lebewesen die Erreger dieser Krankheiten seien, hatten *Rindfleisch*, *Klebs*, *Hüter* und *Billroth* verschiedene Bakterien, die sie bei Wundeiterungen fanden, als die spezifischen Eitererreger proklamiert. *Klebs* stellte schon das *Microsporon septicum* als Ursache der Septicopyämie hin. Aber erst, als *Koch* durch seine Untersuchungen über Wundinfektionskrankheiten den Weg zum experimentellen Studium gefunden und durch die Entdeckung seiner Züchtungsmethoden der Forschung die Methodik an die Hand gegeben hatte, gelang es *Ogston*, *Fehleisen* und später *Rosenbach*, die Streptokokken als konstante Befunde bei verschiedenen Krankheiten nachzuweisen, in Reinkultur zu züchten und ihre ätiologische Bedeutung näher zu umgrenzen.

Pathogene und saprophytische Streptokokken.

Ihren Namen haben die Streptokokken der Eigenschaft zu verdanken, daß sich bei der Vermehrung die neugebildeten Individuen in mehr oder minder langen Verbänden aneinanderlegen und so Ketten von verschiedener Länge bilden. Bei einzelnen Arten sind die Ketten gestreckt, bei anderen wieder stark gewunden. Alle frisch aus Krankheitsprozessen des Menschen gezüchteten Streptokokken bilden in Bouillon lange Ketten, die aus mehr als 8 Kokkenpaaren bestehen. *v. Lingelsheim* hat deshalb die pathogenen Kettenkokken als *Streptococcus longus* bezeichnet, im Gegensatz zu den kurzen, aus höchstens 6—8 Gliedern zusammengesetzten Streptokokken. Kurze Streptokokken finden sich regelmäßig in der Mundhöhle und in den Fäzes des Menschen, sind aber als Erreger von Krankheiten oder als Mischinfektionserreger beim Menschen bis jetzt nicht einwandfrei nachgewiesen worden. Wohl aber scheinen sie in der Tierpathologie eine gewisse Rolle zu spielen. Auch als rein saprophytische Mikroben, als Erreger stinkender Fäulnis werden kurze Kettenkokken in sich zersetzenden organischen Substraten, namentlich in eiweißhaltigen, gefunden.

Die fortschreitende Kenntnis der Variationserscheinungen bei den Bakterien hat auch zu einer Revision der Bewertung der Unterscheidungsmerkmale zwischen den verschiedenen Streptokokkenarten geführt. Je

mehr man die Streptokokken bei ihrer Fortzüchtung unter diesem Gesichtspunkte betrachtete, desto deutlicher trat zutage, daß fast alle als konstante Artmerkmale beschriebenen Kennzeichen durch Anpassung an die Umgebung entweder sich verstärken oder abnehmen können. Es gilt das sowohl für die Art des Wachstums in Bouillon (längere und kürzere Ketten), als auch für die Kapselbildung, die Größenverhältnisse, die Bildung von Involutionsformen und von Hämolytinen. Die Einteilung und Differenzierung der Streptokokken ist dadurch sehr erschwert. Am relativ konstantesten scheint noch die Kettenlänge und die Kapselbildung zu sein.

Streptokokken,
Morphologie,
und
Biologie.

Die Grundform der Streptokokken ist die Kugelform. Eine ganz vollkommene Kugelform wird allerdings selten beobachtet. Der Durchmesser eines einzelnen Kokkus ist ungefähr 1 μ . Wenn in den Präparaten die meisten Exemplare abgeplattet erscheinen, so liegt dies daran, daß durch Teilung immer zwei Individuen aus einem entstehen und sich aneinanderlagern. Die Kettenkokken neigen dazu, auf künstlichen Nährböden Involutionsformen zu bilden. Färbt man Ausstrichpräparate aus Reinkulturen, so sieht man neben wohl erhaltenen Formen zahlreiche schlecht gefärbte Individuen, welche die Kugelform aufgegeben haben und mehr länglich erscheinen. In älteren Kulturen überwiegen diese Involutionsformen, wodurch dann das Bild von unregelmäßigen Perlschnüren entsteht. Die Kettenkokken sind unbeweglich, besitzen keine Geißeln und bilden keine Sporen. Bei Bildung längerer Ketten kommt es nicht selten zu einer Verfilzung der Fäden, die zudem durch eine Art schleimiger Interzellulärsubstanz zusammengehalten zu werden scheinen. Einzelne Arten weisen im Tierkörper deutliche Kapseln auf und zeigen dadurch, daß sie im System der Bakterien den Pneumokokken, die fast stets Kapseln bilden, recht nahe stehen. Bemerkenswerterweise liegen gerade hochvirulente Streptokokken im Tierkörper häufig zu zweien gelagert und sind deshalb im mikroskopischen Präparat nicht ohne weiteres von Diplokokken zu unterscheiden. Auch in Agarkulturen ist die Kettenbildung meist weniger ausgesprochen als in Bouillonkulturen des gleichen Stammes. Die beim Menschen als Krankheitserreger in Betracht kommenden Kettenkokken verhalten sich der Gramschen Färbung gegenüber positiv.

Die Streptokokken gedeihen am besten bei deutlich alkalischer Reaktion der Nährböden. Bei einem Zusatz von 0.1 g kristallisierter Soda zu 100 ccm des lackmusneutralen Nährbodens pflegt das Wachstum am üppigsten zu sein. Andere Autoren geben 5—7.5 ccm Normallauge pro 1 l Nährboden (Indikator Rosolsäure) als Optimum der Reaktion an. Traubenzuckerzusatz zum Nährboden fördert die Entwicklung, ebenso Zusatz von 2—4% Pepton, während Glyzerinzusatz keine begünstigende Wirkung hat. Die als Zusatz zu den Nährböden empfehlenswerteste Peptonart ist das *Chapotausche* Präparat. Ein sehr geeignetes Medium für die Kultivierung der Streptokokken ist genuines steriles Menschenblutserum oder Aszitesflüssigkeit, namentlich in flüssigem Zustande, rein oder mit Bouillon vermischt. Auch Tiersera, z. B. Kaninchen- und Pferdeserum, in kleinen Mengen den Nährböden zugesetzt, erhöhen die Wachstumsausbeute. Auf Gelatine erfolgt das Wachstum sehr langsam, eine Verflüssigung der Gelatine findet nicht statt. Die Form der kleinen, weißlichen und undurchsichtigen Gelatinekolonien hat wenig Charakteristisches. Das Gleiche gilt von den Kolonien, die sich in der

Tiefe von Agarkulturen entwickeln, während die auf der Agaroberfläche wachsenden tautropfenähnlichen, feinen Kolonien für den Geübten als solche unschwer zu erkennen sind an ihrem eigenartig granulierten Zentrum, das von einem aufgefaseren Rande umgeben wird. Die Kolonien konfluieren fast nie, selbst wenn sie sehr dicht stehen, sondern lagern wie freie, leicht getrübe Wassertröpfchen nebeneinander. Wenn ein nennenswertes Wachstum der Streptokokken auf der Oberfläche fester Nährböden erzielt werden soll, muß genügend Feuchtigkeit vorhanden sein. Auf alten Nährböden wachsen die Streptokokken wegen des meist zu geringen Wassergehaltes nicht besonders gut. Das Temperaturoptimum des Wachstums liegt zwischen 35 und 37° C, doch findet auch bei niedrigeren Temperaturen bis zu 20° herunter noch eine Vermehrung statt.

Alle pathogenen Streptokokken wachsen besonders gut bei Luftzutritt, doch bleibt auch unter anaëroben Bedingungen das Wachstum nicht ganz aus. Streptokokken, die nur anaërob wachsen, gehören nicht zu den menschenpathogenen Arten. Es sind bisher nur einige Male rein anaërob wachsende Streptokokken aus dem Menschen gezüchtet worden, es ist aber fraglich, ob es sich hier nicht um Arten handelt, die sekundär in die Krankheitsherde eingedrungen sind und keine oder nur geringe pathogene Bedeutung haben.

Die Streptokokken bilden auf den meisten Nährböden Säure. Milch wird infolgedessen in der Regel zur Koagulation gebracht. Zucker und andere Kohlehydrate werden unter Säurebildung reduziert. In zuckerhaltigen Nährlösungen oder flüssigen Nährböden mit Serumzusatz tritt gleichmäßige Trübung ein, Gasbildung bleibt aus. In Traubenzucker- und Milchzucker-Lackmusbouillon erfolgt Rötung. Durch sorgfältige Versuche mit sehr zahlreichen Kulturen, die teils aus tödlichen Streptokokkenfällen, teils aus den in Heilung übergehenden Affektionen isoliert waren, stellte *Hecht* fest, daß die Säurebildung bei den einzelnen Stämmen verschieden ist. Auch bezüglich der anderen mitgeteilten kulturellen Merkmale bestehen zwischen den einzelnen Stämmen Unterschiede. Nach 2—3 Tagen pflügt das Wachstum auf künstlichen Nährböden aufzuhören.

Resistenz.

Die **Widerstandsfähigkeit** der Streptokokken gegen schädigende Einflüsse ist ziemlich groß. 2stündige Erwärmung auf 60° C vernichtet sie nicht mit Sicherheit. Selbst bei Erhitzung auf 70° können nach 1 Stunde noch lebende Keime vorhanden sein, erst nach 2stündiger Einwirkung dieser Temperatur sind sie zuverlässig abgetötet. Die keimtötende Wirkung der gewöhnlichen Desinfizientien gegenüber den Streptokokken tritt in ziemlich kurzer Zeit ein. Die meisten Stämme sind nicht so widerstandsfähig gegen Karbol-, Sublimat- und Lysollösungen wie die Staphylokokken. Dagegen bleiben sie in angetrocknetem Zustande außerordentlich lange am Leben, namentlich bei der Eintrocknung in eiweißhaltigen Flüssigkeiten. Durch das koagulierte Eiweiß wird eine vor völliger Austrocknung schützende Hülle geschaffen. Die Kettenkokken verhalten sich in dieser Beziehung ähnlich wie die Pneumokokken. Kulturen, namentlich Gelatinestichkulturen menschenpathogener Streptokokken lassen sich in der Regel nach 4—6 Wochen noch sicher überimpfen. Eine besonders gute Er-

haltung der Lebensfähigkeit und der Virulenz soll sich nach *Ungermann* in anaërob gehaltenem Serum (s. S. 482) erreichen lassen.

Die Frage der **Differenzierung** der Streptokokken ist immer wieder von neuem Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Die Beschreibung der kulturellen und biologischen Eigenschaften, wie sie eben gegeben worden ist, hat Gültigkeit für alle menschenpathogenen Streptokokken. Es kommen zwar auch unter diesen geringe biologische Unterschiede vor, häufig lassen sich jedoch trotz genauester vergleichender Beobachtungen bei verschiedenen Stämmen, die aus menschlichen Krankheitsherden, z. B. aus der Haut bei Erysipel oder aus Abszessen, ferner bei Sepsis oder Pneumonie isoliert wurden, keinerlei Differenzen nachweisen. Auch bezüglich der Tierpathogenität und der Virulenz gibt es bei solchen Stämmen keine konstanten Unterschiede. Die kurzen Kettenkokken dagegen, die, wie wir sahen, beim Menschen nur als Saprophyten vorkommen, sind Gram-negativ und verflüssigen die Gelatine. Als nicht pathogen können ferner von vornherein alle diejenigen Streptokokken ausgeschaltet werden, die aërob kein Wachstum zeigen, sondern obligate Anaërobier sind.

Differenzierung.

Das gilt auch für den von *Krönig* und *Menge* zuerst beschriebenen, von *Jochmann* bei septischen Aborten aus dem Blut gezüchteten „*Streptococcus putridus anaërobicus*“. Er verhält sich morphologisch wie die gewöhnlichen Streptokokken, wächst aber nur streng anaërob bei Temperaturen zwischen 37° und 22° C. In Blutagar-nährböden bildet der Kokkus Schwefelwasserstoff und übelriechende Gase. Das den Nährböden zugesetzte Blut wird allmählich schwach verfärbt. Der Kokkus, der keine Tierpathogenität besitzt, ist also ein Fäulniserreger und spielt als echter Infektionserreger wohl kaum eine Rolle. Nur bei septischen Aborten vermehrt er sich in den abgestorbenen Plazentarresten und im Blut und kann bei letal endigenden Fällen während der Agone auch in die Blutbahn und die Organe verschleppt werden. Dort kann er sich auch nach dem Tode infolge der anaëroben Verhältnisse noch vermehren.

Während man früher annahm, daß die bei verschiedenen Krankheitsprozessen des Menschen gefundenen Streptokokken verschiedene Spezies repräsentierten, ist man jetzt zu der Ansicht gelangt, daß es sich hier nicht um spezifische, voneinander verschiedene Krankheitserreger handelt, sondern um eine und dieselbe Art. Auf diesem unitarischen Standpunkt steht heutzutage die Mehrzahl der Bakteriologen. Namentlich die Untersuchungen von *Koch* und *Petruschky* haben dargetan, daß der gleiche Streptokokkus beim Kaninchen je nach dem Grade seiner Virulenz die verschiedensten Erkrankungen hervorzurufen imstande ist. Nicht nur bei einem und demselben Individuum kann der gleiche Streptokokkenstamm zunächst ein Erysipel, dann davon ausgehend eine Sepsis oder eine eitrige Gelenkentzündung, Perikarditis usw. erzeugen, sondern er kann seine Wirkung auch bei Übertragung auf andere Individuen in verschiedener Weise entfalten. Hierbei spielt, abgesehen von der Virulenz der Streptokokkenstämme, die nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen ist, die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Gewebe, die verschiedene Empfänglichkeit der Individuen und endlich die Eingangspforte, also der Infektionsmodus eine bedeutungsvolle Rolle.

Trotz einer unitarischen Auffassung ist ohne weiteres das Vorkommen von gewissen Varietäten der Kettenkokken zuzugeben, die differente biologische und kulturelle Merkmale aufweisen und unter Umständen im Tierkörper eine Vorliebe für gewisse Gewebe entfalten, wie beispielsweise die bei Gelenkrheumatismus aus den erkrankten Tonsillen gezüchteten Streptokokken sich auch bei Tieren nach intravenöser Injektion vorwiegend in den Gelenken ansiedeln. Aber solche Eigenschaften werden als weniger ins Gewicht fallend zu betrachten sein, wenn man sieht, daß sie nicht konstant sind. Zu einer Trennung in verschiedene konstante Arten reichen sie jedenfalls nicht aus. Durch akkommodative Züchtung lassen sich bei bestimmten Streptokokkenstämmen gewisse Eigentümlichkeiten künstlich erzeugen bzw. verstärken oder vermindern. Recht augenfällig tritt dies z. B. bezüglich der Virulenz und Pathogenität für Kaninchen oder Mäuse zutage, wenn fortgesetzte Passagen durch die eine oder andere der beiden Tierarten vorgenommen werden.

So wertvoll die Art des Wachstums in Bouillon für die Unterscheidung von langen und kurzen Kettenkokken ist, weil sie ein ziemlich konstantes Merkmal abgibt, so wenig ist eine weitere Unterscheidung der bei verschiedenen Krankheitsprozessen gefundenen langen Kettenkokken auf Grund von Unterschieden im Bouillonwachstum möglich. Die Art des letzteren ist ebenso wie diejenige des Wachstums in Serum oder Aszitesflüssigkeit großen Schwankungen bei einem und demselben Stamme unterworfen. So kann man beobachten, daß ein Streptokokkus in Bouillon von verschiedenem Alkalitätsgrad, ferner bei verschiedenem Peptongehalt bald unter diffuser Trübung des Mediums, bald als flockiger Niederschlag oder in kleinen Krümelchen, daß er bald mehr fadenziehend-schleimig, bald schleimig-flockig oder schuppen- und hautförmig wächst. Auch die Form der Ketten, mögen sie geschlängelt, stark oder schwach gewunden, in Knäuelform oder lose erscheinen, ist in hohem Grade von der Beschaffenheit des Nährbodens abhängig und zur Aufstellung von Varietäten deshalb nicht geeignet.

Schottmüller empfahl die Prüfung der gezüchteten Stämme auf Blutagar (2 Teile Menschenblut + 6 Teile Agar), weil die Hämolyisinbildung, die schon 1895 von *Marmorek* beobachtet worden war, eine Trennung ermöglichen sollte. Er unterscheidet auf Grund seiner Erfahrungen 3 verschiedene Typen: 1. den *Streptococcus longus pathogenes* s. *erysipelatos*, der besonders bei schweren Streptokokkeninfektionen (Erysipel, Phlegmone, Sepsis, Puerperalfieber, Scharlach) gefunden wird. Dieser erzeugt Hämolysin und bildet dadurch in der Umgebung seiner Kolonien einen breiten, hellen Hof. Blutbouillon nimmt durch sein Wachstum eine burgunderrote Farbe an, Pathogenität für Tiere ist stets nachweisbar; — 2. den *Streptococcus mitior* s. *viridans*. Dieser wird aus Krankheitsfällen wesentlich milderer Art gezüchtet und bildet kein Hämolysin, verwandelt aber den Blutfarbstoff um seine Kolonien herum in ein grünes Pigment. Helle Höfe werden nur selten beobachtet und sind dann ganz schmal, sodaß eine Verwechslung mit dem *Strept. pathogenes* unmöglich ist. Blutbouillon bleibt farblos oder zeigt eine leicht bräunliche Färbung. Für Tiere ist er in der Regel nicht pathogen; — 3. den *Streptococcus mucosus*, der durch seine Schleimbildung besonders charakterisiert ist, im übrigen aber auf der Blutplatte ebenfalls eine graugrüne Verfärbung des Nährbodens hervorruft.

Die *Schottmüllerschen* Angaben sind von den verschiedensten Autoren nachgeprüft worden, eine Einigkeit über die Brauchbarkeit der Blutplatte als Differenzierungsmittel ist aber nicht erzielt worden. Aus den vielen einschlägigen Untersuchungen geht hervor, daß eine gewisse hämolytische Fähigkeit allen Streptokokken zukommt. Bei der Diffe-

renzierung aber spielen die quantitativen Verhältnisse des Blutes und der ausgesäten Bakterien und deren Wachstumsenergie eine große Rolle. Es wird ferner nicht allgemein anerkannt, daß starke hämolytische Wirkungen einen Anhaltspunkt für besondere Virulenz der Streptokokken bieten. Auch die Heranziehung flüssiger Nährböden mit Zusatz von alkalischem defibriniertem Menschen- oder Tierblut, wie sie von *Nieter*, *Mandelbaum*, *Meyer* und *Ruppel* vorgeschlagen wurde, hat eine sichere Differenzierung der Streptokokken nicht ermöglicht. Die von den Streptokokken erzeugten Hämolysine werden durch halbstündiges Erwärmen auf 55 bis 60° C zerstört, sind also recht labil. Zusatz von 2% Kochsalz hemmt die Hämolsinwirkung der Streptokokken.

Wir können also nur annehmen, daß es innerhalb der Spezies des *Streptococcus longus* Rassen und Spielarten gibt, die in ihren biologischen und pathogenen Wirkungen verschieden sind. Die kulturellen Eigenschaften einschließlich des Verhaltens auf der Blutplatte lassen nur quantitative Unterschiede erkennen, die zudem offenbar Änderungen durch Anpassung unterworfen sind.

Die Prüfung der verschiedenen Streptokokkenkulturen mit Hilfe agglutinierender Sera hat gleichfalls bisher zu allgemein anerkannten Differenzierungsmerkmalen nicht geführt. Bei Versuchen dieser Art bereitet die Herstellung homogener Aufschwemmungen der Streptokokken Schwierigkeiten. Nur bei Kokken, die nicht in längeren Ketten wachsen, genügt es, wenn die Bouillonkulturen wiederholt und längere Zeit, am besten mit sterilen Porzellankügelchen, geschüttelt werden. *Salge* und *Hasenknopf* haben eine Methode empfohlen, bei der die Streptokokken aus Bouillonkulturen abzentrifugiert und in mehrfach gewechselter Kochsalzlösung aufgenommen, dann aber nach Einwirkung von Normalnatronlauge im Achatmörser zerrieben und nach Neutralisierung mit Normalsalzsäure wieder in Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden. Es entsteht auf diese Weise eine homogene, opaleszierende Flüssigkeit, die sich zu Agglutinationsversuchen gut eignet. Der Ausfall der Reaktion, die in hohem Grade von der Zahl und Verschiedenheit der zur Serumgewinnung verwendeten Stämme abhängig ist, wird am besten nach 24stündigem Aufenthalt der Serum-Kultur-Mischungen durch makroskopische Betrachtung beurteilt.

Auf die Kennzeichen, die der *Pneumokokkus* (auch *Streptococcus lanceolatus* genannt) und der mit ihm nahe verwandte *Streptococcus mucosus* gegenüber den oben erwähnten Typen des *Streptokokkus* bieten, werden wir in der nächsten Vorlesung zurückkommen.

Die Tierpathogenität der beim Menschen gefundenen Streptokokken ist für die meisten Versuchstiere verhältnismäßig gering. Das gilt namentlich für alle größeren Tiere. Pferde, Esel, Kühe, Schafe, Ziegen, Hunde. Auch bei Katzen, Ratten und Meerschweinchen läßt sich selbst durch Einverleibung großer Mengen von Streptokokken nur selten eine pathogene Wirkung erzielen. Es bleiben für Tierversuche hauptsächlich Mäuse und Kaninchen übrig. Vögel sind vollkommen refraktär. Es gibt Streptokokkenstämme, die für Mäuse sehr infektiös sind und dabei keine sehr hohe Pathogenität für Kaninchen besitzen; aber auch das gegenteilige Verhalten kommt vor, und endlich findet man solche Stämme, die in gleicher Weise für Mäuse wie für Kaninchen virulent sind.

Bei Mäusen kommt es nach Einverleibung virulenter Stämme meist zu einer allgemeinen Infektion, mag man die Bakterien subkutan oder intraperitoneal injizieren. Bei den eingegangenen Tieren finden sich die Kettenkokken nicht nur an der Infektionsstelle, sondern auch im Blut und in allen Organen in großen Mengen. Sehr virulente Stämme töten noch in der Dosis von $1/10\,000$ — $1/100\,000$ ccm, ja zuweilen von $1/100$

Tierpathogenität.

bis $\frac{1}{1000}$ Millionstel Kubikzentimeter einer 2tägigen Bouillonkultur. Je weniger virulent die Streptokokken für Mäuse sind, desto mehr treten die Lokalerscheinungen in den Vordergrund. Es entstehen erysipelartige Hautentzündungen oder Infiltrationen, die in Abszedierung übergehen können. Wenn die Abszesse nach außen durchbrechen, kommen die Tiere häufig mit dem Leben davon. Nach intraperitonealer Injektion wenig virulenter Streptokokken entsteht eine eitrig-fibrinöse Peritonitis, die ebenfalls in Heilung übergehen kann.

Bei Kaninchen ist das Krankheitsbild der experimentellen Streptokokkeninfektionen ziemlich mannigfaltig. Man kann mit Kulturen, die aus menschlichem Erysipel isoliert sind, wenn man als Infektionsstelle das Ohr wählt, je nach dem Virulenzgrad und der injizierten Dosis ein in Heilung übergehendes Erysipel oder einen zu schwerer Phlegmone mit starker Exsudation führenden tödlichen Prozeß herbeiführen, wobei sich die Streptokokken im ganzen Körper unter Erzeugung einer Septikopyämie verbreiten (Taf. 33, Fig 3). Je virulenter die Streptokokken sind, desto mehr treten im allgemeinen auch hier die Lokalerscheinungen zurück. Die virulentesten Kulturen töten Kaninchen bei subkutaner Einverleibung minimalster Mengen, z. B. von $\frac{1}{1000000}$ ccm einer 24stündigen Bouillonkultur in das Gewebe des Ohres innerhalb 24—36 Stunden unter Erzeugung einer Sepsis, ohne daß es außer leichter Rötung überhaupt zu lokalen Veränderungen am Ohr gekommen ist. Bei den langsamer verlaufenden Prozessen entstehen nicht nur an der Injektionsstelle starke Infiltrationen, sondern auch Veränderungen in den Nieren, in den Gelenken usw.; ferner entwickelt sich in diesen Fällen oft eine Endokarditis mit Auflagerungen und entzündlichen Verdickungen auf den Herzklappen. Die bei Kaninchen zur Beobachtung kommenden metastasierenden Allgemeininfektionen haben die größte Ähnlichkeit mit menschlichen Septikämien. Nach subkutaner Injektion entstehen sie selten, häufiger dagegen nach intraperitonealer und intravenöser. Neben den akuten gibt es auch chronische, sich über Wochen und Monate erstreckende Allgemeininfektionen, wobei es nicht selten zu Kachexie mit stärkster Abmagerung und Muskelatrophien kommt. Ursache für letztere ist wahrscheinlich eine toxische Degeneration des Rückenmarks.

Virulenz
der
Kulturen.

Auf künstlichen Nährböden erhält sich im allgemeinen die Virulenz der Kultur nicht sehr lange. Am geeignetsten für die Virulenz-erhaltung ist wohl die Züchtung in anaërob gehaltenem Serum oder die Verwendung von Nährböden, denen Blut in nativer Form zugesetzt ist. Vielleicht findet eine Gewöhnung der Streptokokken, eine Art Immunisierung gegenüber den bakterienfeindlichen Stoffen des Blutes statt, die ja auch im Tierkörper in Wirkung treten. In der Regel, wenn auch nicht immer, gelingt die Erhaltung und oft sogar eine Steigerung der Virulenz durch Tierpassagen. Oft jedoch nimmt infolge der Passagen die Virulenz für Mäuse und Kaninchen nicht gleichmäßig zu. In manchen Fällen besteht direkt ein Antagonismus, indem Kulturen, die durch Übertragung von Kaninchen zu Kaninchen hochvirulent für diese Tierart geworden sind, ihre pathogenen Eigenschaften, die sie für Mäuse besessen hatten, verlieren und umgekehrt.

Wie man aus der Virulenz einer Streptokokkenkultur für eine Tierart keine Schlüsse auf diejenige für eine andere Tierart ziehen

kann, so ist es vor allen Dingen auch nicht erlaubt, aus den Ergebnissen der Tierversuche auf die Pathogenität der aus dem Menschen gezüchteten Kulturen für die Spezies Mensch zu schließen.

Giftbildung
und Gift-
wirkung.

Unsere Kenntnisse über die **Giftbildung** der Streptokokken sind noch sehr lückenhaft. Obwohl es einer größeren Anzahl von Forschern, z. B. *v. Lingelsheim*, *Aronson* u. a., bei verschiedenen Streptokokkenstämmen gelungen ist, in flüssigen Kulturen lösliche Toxine nachzuweisen, ist man doch über die Bedingungen dieser Giftbildung nur wenig orientiert. Auch handelt es sich nur um recht minimale Giftmengen, die bisher in künstlichen Nährböden festgestellt wurden. Aber auch die Toxizität der Leibessubstanz der Streptokokken ist nur außerordentlich gering, wie *v. Lingelsheim* u. a. zeigen konnten. Die Zahl der im Organismus, besonders beim Eindringen in die Blutbahn zugrunde gehenden Kokken muß jedenfalls sehr groß sein, um die nötigen Mengen an Endotoxinen zu liefern. Man wird daher zu der Annahme gedrängt, daß die Streptokokken das so stürmisch beim Menschen wirkende Gift nur im lebenden Menschenkörper unter besonderen Bedingungen abspalten. Vielleicht können hier die Ergebnisse der Anaphylaxieforschung weiteres Licht bringen. Auf die Wirkung von Giftstoffen, die vielleicht nur im infizierten Körper des Menschen und der Tiere gebildet werden, ist auch die ausgedehnte fettige Degeneration des Parenchyms der Organe zurückzuführen, die sich bei der Obduktion namentlich am Herzmuskel, an Leber, Niere und Milz nachweisen läßt. Es ist also, das geht aus dem Mitgeteilten hervor, die außerordentlich stürmische Allgemeinwirkung, die wir bei vielen, scheinbar lokal begrenzten Streptokokkeninfektionen des Menschen sehen und wohl nur als Ausdruck einer Giftwirkung auffassen können, mit unseren bisherigen Kenntnissen über die Streptokokkengifte nicht recht erklärbar. Es ist ja möglich, daß die Streptokokken im lebenden Körper in anderer Weise als in unseren künstlichen Nährmedien Gifte erzeugen. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um den Mechanismus dieser Erscheinungen aufzuklären.

Experimentell sichergestellt ist dagegen die Giftwirkung mancher Streptokokken auf die roten Blutzellen. Sie läßt sich sowohl in festen wie flüssigen Nährböden, die mit Blut (etwa 1 ccm Blut auf 20 ccm Nährboden) versetzt sind, beobachten. Die flüssigen Nährböden werden durch die Hämolsine lackfarben, die festen lassen einen hellen Hof und die Kolonien erkennen. Wie bereits besprochen wurde (S. 518), besitzen alle Stämme des echten *Streptococcus pathogenes* (Typus I *Schottmüllers*) die Fähigkeit, Hämolsin zu bilden. In Filtrate von Bouillonkulturen geht das Hämolsin nur in ganz geringer Menge über. Es ist wohl anzunehmen, daß auch im lebenden Organismus die Hämolsine eine gewisse, aber doch nicht die ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung der schweren Krankheitsbilder, namentlich der chronischen, spielen.

Hämolytische
Wirkungen.

Eine ganze Reihe pathologischer Prozesse wird durch die Kettenkokken allein verursacht oder aber, wenn sie als Mischinfektionserreger neben anderen Mikroorganismen auftreten, mitbedingt. Trotz der großen Verschiedenheiten, die diese Krankheitsprozesse bezüglich ihrer Lokalisation, der klinischen Erscheinungen oder der pathologisch-anatomischen

Strepto-
kokken-
infektionen
des
Menschen.

Veränderungen bieten können, sind, wie bereits ausgeführt, die aus ihnen gezüchteten Streptokokken als eine Art aufzufassen, innerhalb deren man höchstens mehrere Typen bzw. Spielarten (s. S. 518) unterscheiden kann.

Die Bedeutung der Streptokokken als Erreger von **Wundinfektionen** ist durch die Erfahrungen des Weltkrieges in ein neues Licht gerückt. Im Frieden waren Streptokokkeninfektionen mit ihren Folgen selbst bei schweren Wunden, die durch Schmutz, Körpersekrete oder Tuchfetzen verunreinigt waren, infolge der frühzeitig einsetzenden sachgemäßen Wundbehandlung (Reinigung, Tamponade, häufiger Verbandwechsel) verhältnismäßig selten geworden. Die weitgehenden Gewebsschädigungen, wie sie im Kriege z. B. durch Granatsplitter und sogenannte Querschläger hervorgerufen werden, mit folgender Nekrose der Umgebung der Wunde und die oft infolge der Gefechtslage erst nach längerer Zeit mögliche Wundversorgung haben das Haften der Wundinfektionserreger, teils der Streptokokken allein, teils zusammen mit Staphylokokken oder anaeroben Bakterien, bei solchen Verwundeten zu einem häufigen Vorkommen gemacht. Mit aller Deutlichkeit ist dadurch die lokale Disposition der Gewebe als wesentlicher Faktor für das Zustandekommen der Wundinfektion tausendfältig dargetan. Es ist kaum zweifelhaft, daß man unter dem Eindruck der Erfolge frühzeitiger Wundbehandlung in modernen Krankenhäusern diese lokale Disposition ebenso wie die allgemeine Disposition und Resistenz für die Pathogenese der Wundinfektionen zu wenig berücksichtigt hatte.

Erysipel.

Eine reine Streptokokkeninfektion ist das **Erysipel**. Es beginnt nach einer Inkubation von 15—60 Stunden und setzt mit Schüttelfrost ein. Bei dieser Infektionskrankheit ist die Tendenz zur Ausbreitung per continuitatem besonders charakteristisch. Es besteht Hyperämie, Schwellung der Haut und eine nicht unerhebliche seröse Durchtränkung der Gewebe. Die Epidermis wird in Blasen abgehoben. Außer diesen lokalen Symptomen wird in der Regel Erbrechen und starke Abgeschlagenheit beobachtet. Das Fieber kann kontinuierlich oder aber durch tiefe Remissionen unterbrochen sein und fällt beim Eintritt der Genesung kritisch ab. Die Krankheitsdauer beträgt meist 6—14 Tage. Nicht selten werden jedoch auch abortive Formen des Erysipels beobachtet, die nach stürmischem Beginn in 1—2 Tagen oft ganz unerwartet in Heilung übergehen. Beim Eintritt der Heilung kommt es zur Schuppenbildung an den Stellen der Haut, über die das Erysipel hingegangen war. Man findet die Streptokokken, wenn man Schnitte durch exzidierte Hautstückchen macht, hauptsächlich in den Lymphgefäßen, die oft ganz von ihnen erfüllt sind. Von hier aus findet ein ununterbrochenes Eindringen der Infektionserreger zunächst in die nächstgelegenen, fast immer geschwollenen, schmerzhaften Lymphdrüsen statt, die in manchen Fällen wie ein Filter die Keime zurückhalten. Sehr häufig aber schließt sich an die primäre Infektion der Haut und Lymphwege eine solche des Blutes an.

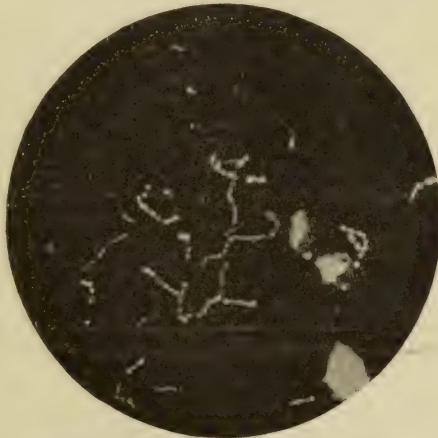
Das Erysipel [von ἐρυθρός (rot) und πέλξ (Haut)], auch „Wundrose“ genannt, gehört zu den Wundinfektionskrankheiten, d. h. die Infektionserreger dringen von Wunden aus in den Organismus

ein. Auch bei den in scheinbar völlig unverletzten Hautpartien sich entwickelnden Erysipelen findet man bei genauerem Nachsuchen fast stets kleinste Schrunden oder Epitheldefekte in der Kutis oder Schleimhaut. Mit Vorliebe beginnt die Erkrankung in den in der Nähe der Übergangsfalten gelegenen Schleimhäuten, z. B. der Nasenschleimhaut, und breitet sich auf die äußere Haut per continuitatem aus. Umgekehrt können aber auch Erysipele der Haut auf Schleimhäute übergreifen.

Das Erysipel hat gewisse Prädispositionsstellen, die Kratzeffekten und der Infektion von streptokokkenhaltigen Sekreten besonders ausgesetzt sind, z. B. die Gesichtshaut, Kopfhaut, Haut des Skrotum. Auch von Unterschenkelgeschwüren, Fisteln (Darmfisteln) usw. gehen Erysipele mit Vorliebe aus. Nicht alle Menschen sind gleich empfänglich für diese Krankheit. Es gibt Individuen, die während eines langen Lebens nie an Erysipel erkranken, während andere mit kurzen Zwischenräumen immer wieder davon befallen werden. Man pflegt in dem letzteren Falle von „habituellem Erysipel“ zu sprechen. Am häufigsten sind die immer wiederkehrenden Gesichtserysipele, die bis zur Grenze der behaarten Kopfhaut gehen. Das Erysipel neigt auch zu Rezidiven. Nicht selten entwickelt sich in denselben Hautstellen, die von Erysipel ergriffen waren, kurz nach dem Abheilen ein neues Erysipel. Häufig auch schreitet das Erysipel von einem Hautbezirk, sobald dort die Entzündung abklingt, zu einem angrenzenden weiter. Der Vorgang kann sich wiederholen und über Wochen hinziehen (sog. *Erysipelas migrans*).

Da die Streptokokken wesentlich in den Lymphspalten der Haut sitzen und nicht an die Oberfläche gelangen, ist das Erysipel nicht sehr ansteckend, doch können von den Blasen und Schuppen der Haut aus Keime verstreut werden. v. Eiseleberg, Reppinger und in Bestätigung dieser Autoren Nobel und Zilczer haben in den während des Stadiums der Abschuppung kulturell untersuchten Hautschuppen Streptokokken, die auch tierpathogen waren, nachgewiesen, und zwar auch noch in Material, das am 17.—24. Tage der Rekonvaleszenz gewonnen war. Diese Befunde berechtigen das Verfahren der Absonderung der Erysipelkranken in chirurgischen Hospitälern, obschon die Gefahr, die von Erysipelkranken für die Wundinfektion durch die in der Luft schwebenden und auf Wunden fallenden Keime ausgeht, in der Praxis nicht überschätzt werden darf. In der vorantiseptischen Zeit, als die von Lister eingeführte Methode der Wundbehandlung noch nicht Gemeingut der Ärzte war, wurde allerdings in Hospitälern, Kriegslazaretten usw. die Mehrzahl der Wunden mit Streptokokken infiziert. Die Übertragung fand hier aber meistens durch infizierte Hände, Instrumente, Verbandstoffe usw. statt, ein Modus, der heute wegfällt. An die Wundererysipele schließen sich häufig Abszedierungen im Unterhautzellgewebe oder in den regionären Lymphdrüsen, in welche die Kokken vordringen, an. Auch in die unter der erysipelatösen Haut liegenden Körperteile werden die Streptokokken auf dem Wege der Lymphbahnen häufig verschleppt, so namentlich in die Gelenke, serösen Häute und in die Hirnhäute. Nicht selten sind in der erysipelatösen

Fig. 99.



Tusche-Ausstrichpräparat von Erysipeleriter.

Haut, besonders aber in den subkutanen Herden und Drüsenabszessen neben den Kettenkokken Staphylokokken vorhanden. Durch das Hinzutreten dieser Mischinfektion kann das klinische Bild und der Verlauf nicht unerheblich modifiziert werden.

Erysipeloid.

An der Hand kommen beim Menschen, die mit Fleisch von Tieren zu tun haben, gelegentlich entzündliche Erkrankungen vor, die große Ähnlichkeit mit dem Erysipel haben und bisher ätiologisch auf Streptokokkeninfektion zurückgeführt wurden. Zweifellos ist ein Teil dieser **Erysipeloid** auch tatsächlich durch Streptokokken bedingt, die bei Verletzungen in die Haut der Finger eindringen. Aber ein anderer Teil dieser Erkrankungen ist auf eine Infektion mit dem Erreger des Schweinerotlaufs zurückzuführen. Die bakteriologische Untersuchung gibt Aufschluß darüber, ob es sich im Einzelfalle um das eine oder andere ätiologische Moment handelt. *J. Rosenbach* hat weiterhin erysipelartige Erkrankungen der Finger beschrieben und als Erysipeloid bezeichnet, die er klinisch von den Schweinerotlauf-erkrankungen abtrennen möchte. Die bei ihnen als Erreger gefundenen Bazillen sollen von dem Rotlaufbazillus verschieden sein. Obwohl gewisse morphologische und biologische Differenzen zwischen dem Rotlaufbazillus und dem Erysipeloid-bazillus *Rosenbachs* bestehen, spricht doch vieles für ihre Identität. Der Name „Erysipeloid“ sollte für diese gutartigen, auch klinisch von der Streptokokkeninfektion verschiedenen und durch Rotlaufbazillen oder die Erysipeloidbazillen *Rosenbachs* verursachten erysipelähnlichen Erkrankungen reserviert werden.

Streptokokkensepsis.

Das Vorhandensein von Streptokokken im Blut, das, wie neuere Untersuchungen ergeben haben, weit häufiger ist, als man früher annahm, berechtigt noch nicht ohne weiteres, von einem septischen Zustande zu sprechen. Vielmehr kommt es erst dann zur Entwicklung des als **Streptokokkensepsis** bezeichneten Krankheitsbildes, wenn die Krankheitserreger in größerer Menge in die Blutgefäße übertreten und sich dort vermehren. Dieser Fall kann dadurch eintreten, daß ein Durchbruch von streptokokkenhaltigem Material, z. B. aus Abszessen, in arrodierte Gefäße stattfindet, oder wenn bei thrombophlebitischen Prozessen von den mit Streptokokken infizierten Thromben, z. B. bei Puerperalsepsis, immer wieder ein Nachschub der Streptokokken in den Blutkreislauf erfolgt, oder drittens, wenn durch langwierige Krankheitsprozesse irgendwelcher Art, z. B. Empyem, die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber den Streptokokken erschöpft ist, oder endlich viertens, wenn ganz besonders virulente Streptokokken, z. B. bei Obduktionen septischer Leichen oder chirurgischen Operationen bei foudroyanter Sepsis, in kleine Wunden an den Händen des Arztes gelangen. In diesen Fällen entsteht sehr oft eine rasch tödlich verlaufende Blutinfektion, ohne daß außer Lymphangitis und Drüsenschwellung nennenswerte Lokalveränderungen auftreten.

Jochmann hat die Streptokokken-Allgemeininfektion nach dem Ausgangspunkt, dem primären Sitz der Krankheit, geordnet in 1. die Puerperalsepsis und die von den Harnwegen (Prostata und Nierenbecken) ausgehende Sepsis, 2. die nach Angina und Diphtherie, ferner nach Erkrankungen der Mundhöhle (Karies) auftretende Sepsis, 3. otogene Sepsis, 4. nach Verletzungen der Haut und Erysipel auftretende Sepsis, 5. Sepsis nach Erkrankungen der Lunge und Pleura, 6. vom Verdauungskanal ausgehende Sepsis.

Der Verlauf der Sepsis ist äußerst wechselvoll, ebenso wie das klinische Bild. Während bei der Staphylokokkensepsis die Metastasenbildung an vielen Körperstellen (Nieren, Drüsen, Haut, Muskeln) so häufig ist (80—90%), werden bei der Streptokokkensepsis Metastasen nur in einem geringen Prozentsatz (20—25%) und dann vorwiegend nur in den Gelenken und Lungen angetroffen. Die Überschwemmung des Blutes mit Streptokokken führt indessen häufig zu einer Mitbeteiligung des Endokards.

Die Streptokokkenendokarditis verläuft, worauf besonders *Jochmann* hingewiesen hat, in akuter oder chronischer Form. Die akute Form beginnt mit Schüttelfrösten, die sich häufig wiederholen, und führt unter Anämie mit hohem kontinuierlichem Fieber fast immer zum Tode. Nicht selten geht dem akuten endokardischen Anfall eine langsam sich entwickelnde Infektion, gekennzeichnet durch Frösteln und Mattigkeit, voraus. Bei der chronischen und subchronischen Form ist der Beginn und Verlauf schleichend. Die Prädisposition für die Ansiedlung der Kokken im Endokard bedingt ein meist durch vorhergehenden Gelenkrheumatismus erworbener Herzklappenfehler. Der Sitz der Erkrankung sind Aorta und Mitralklappe. Neben Myokarditis kommt es häufig zu lobulärpneumonischen Herden und Infarkten, zu hämorrhagischer Nephritis und embolischen Prozessen im Gehirn unter remittierenden Fieberbewegungen, die ohne Schüttelfröste zwischen 38 und 39° schwanken. Multiple Hautblutungen und Retinablutungen sind nicht selten. Nach *Jochmann* ist als Erreger der chronischen und subchronischen Endokarditis („Endocarditis lenta“) stets der *Streptococcus mitis* im Blute durch das Plattenverfahren nachweisbar, während bei der erstgenannten, der akuten septischen Endokarditis, sich vorwiegend die hämolytischen Streptokokken finden.

Mit den Streptokokken dringen vielfach auch Staphylokokken in das Blut ein. Da diese aber auch für sich allein septische Prozesse mit ähnlichen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden verursachen können, wie die Streptokokken, muß man die septischen Erkrankungen nach ihrer Ätiologie als Streptokokken- und Staphylokokkensepsis oder als Mischform streng auseinanderhalten. Das Krankheitsbild, der Verlauf und die durch die Infektion im kranken Körper gesetzten Veränderungen sind außerordentlich verschieden, je nachdem die eine oder andere Form vorliegt. Charakteristisch für die Streptokokkensepsis ist die Fieberkurve mit tiefen Remissionen und meist abends und morgens eintretenden entsprechenden Exazerbationen.

Der Nachweis der Streptokokken bzw. der mit ihnen vergesellschafteten Staphylokokken hat nicht nur Aufschluß über die Häufigkeit des Eindringens der Kokken in das Blut bei den verschiedenen lokalen Erkrankungen gegeben, sondern besitzt auch, wie es seit den ausführlichen und sorgfältigen Untersuchungen von *Lenhartz*, *Canon* und *Petruschky*, *Schottmüller*, *Jochmann* u. a. vielfach bestätigt ist, große diagnostische Bedeutung, namentlich bei der Differentialdiagnose von Sepsis und Typhus und bei der Feststellung der sogenannten kryptogenetischen Sepsis, die ohne nachweisbare Eintrittspforte meist nach Angina oder Appendizitis auftritt. Das Blut wird nach gründlicher Reinigung und Desinfektion der Haut durch Auflegen von Sublimatwattebäuschen und Jodanstrich aus der Vena mediana entnommen. Es wird auf flüssige Nährböden gebracht oder mit Agar zu Platten gegossen (0.6—1 ccm Blut auf 10 ccm Nährboden). Die gezüchteten Kokken müssen, um auf den Nährböden befindliche saprophytische Ketten- oder Traubenkokken auszuschließen, biologisch, eventuell unter Heranziehung des Tierversuchs, geprüft werden. Der Nachweis von Streptokokken in größeren Mengen, wie er mittelst der Plattenmethode von *Schottmüller* erbracht werden kann, ist, namentlich wenn sich bei mehrmaligen Untersuchungen eine Zunahme der Kolonien zeigt, ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Durch das kulturelle Verfahren gelingt der Nachweis der Streptokokken aber auch in einem kleinen Prozent-

satz der lokalisierten Streptokokkenkrankungen im Blute, ohne daß Erscheinungen von Sepsis bestehen.

*Puerperal-
sepsis.*

Besonders gefürchtet ist die **puerperale Sepsis**, die sich häufig an die lokalen Streptokokkeninfektionen der Geburtswege anschließt, aber auch ohne klinisch erhebliche Lokalerscheinungen sich entwickeln kann. Es ist das Verdienst von *Semmelweis*, zuerst die infektiöse Natur des „Kindbettfiebers“ erkannt und in Verfolgung dieser Beobachtung gezeigt zu haben, daß bei ungenügender Antisepsis der damals allerdings noch unbekannte Infektionsstoff von kindbettfieberkranken Wöchnerinnen auf Gesunde übertragen wird. Die Infektion erfolgt hier häufig dadurch, daß während oder kurz nach der Geburt durch die Hand des Arztes oder der Hebamme der Infektionsstoff von außen in den Genitaltraktus gebracht wird. Da aber puerperale Sepsis auch bei Frauen vorkommt, die weder während der Schwangerschaft, noch im Verlauf der Geburt oder kurz nach dieser irgendwie vaginal untersucht wurden, halten viele Gynäkologen eine Autoinfektion für möglich. Man hätte demnach anzunehmen, daß sich virulente Streptokokken dauernd in der Vagina mancher Frauen finden oder daß sie während der Gravidität auf irgend eine Weise in den Genitaltraktus der Schwangeren eingebracht sind. Im normalen Vaginalsekret, das sauer reagiert, gehen die Streptokokken nach *Döderleins* Untersuchungen rasch zugrunde, in dem alkalisch reagierenden Scheidenschleim aber, wie er sich bei manchen chronisch-entzündlichen Schleimhauterkrankungen findet, können sie sich lange Zeit lebend und virulent erhalten und dann von hier aus gelegentlich Infektionen hervorrufen. Wenngleich diese Theorie von manchen Autoren angefochten wird, so dürfte es wohl ziemlich sicher sein, daß pathologische Prozesse des Genitaltrakts, welche die häufigste Ursache der Veränderung des normalen Scheidensekretes sind, bei dem Zustandekommen der sog. Autoinfektion eine bedeutsame Rolle spielen. Die Infektionserreger siedeln sich in der Schleimhaut der Vagina an und dringen in die Wundhöhle, die der Uterus nach der Geburt bildet, ein. Die Geburt wirkt wahrscheinlich auch insofern disponierend für das Zustandekommen der Infektion, als der weibliche Organismus durch die Gravidität und den Geburtsakt selbst meist erheblich geschwächt ist. Zunächst wird in der Regel der Uterus von den Streptokokken durchsetzt (Metritis), häufig tritt eine Parametritis hinzu. Beim Auftreten thrombotischer Prozesse kann sich dann eine meist tödlich verlaufende Sepsis anschließen, bei der namentlich infektiöse Embolien deletär sind.

Seit den Veröffentlichungen *Schottmüllers* ist seitens der Geburtshelfer die Frage der prognostischen Bedeutung der bei Schwangeren und Wöchnerinnen in der Vagina und im Cervix uteri gefundenen Streptokokken sehr eifrig studiert worden. Irgendwelche Schlüsse können anscheinend aus diesen Befunden nicht gezogen werden. Weder die Zahl der Streptokokken, die sich natürlich in den Sekreten der Geburtswege vor und nach der Entbindung vermehren können, noch das Fehlen oder Vorhandensein hämolytischer Fähigkeiten der gefundenen Streptokokken gestattet einen Rückschluß auf die Virulenz der Keime für den Menschen; besonders ist als Beurteilungsfaktor für die Prognose auch der Zustand des infizierten Organismus, über den wir meistens im unklaren sind, in Rechnung zu ziehen.

*Kryptogene-
tische
Septikämie.*

Die Tatsache, daß die Streptokokken von fast allen Teilen der äußeren Haut und der Schleimhäute in den Körper eindringen und bei

nur geringfügigen Lokalerscheinungen in das Lymph- und Blutgefäßsystem gelangen können, bringt es mit sich, daß es in vielen Fällen nicht gelingt, den Ausgangspunkt oder die Eintrittspforte für eine septische Streptokokkeninfektion zu finden. Man hat diese Art von Sepsis, um ihre Entstehung im Gegensatz zu anderen, von nachweisbaren Eintrittspforten aus entstandenen Infektionen zu kennzeichnen, auch „kryptogenetische“ Septikämie genannt.

Die Frage, inwieweit bei Sepsiskranken eine Ausscheidung der Streptokokken durch die Sekrete und Exkrete des Körpers, vor allem mit Urin, Serum, Milch und Speichel stattfindet, ist klinisch und experimentell vielfach studiert worden. Ganz in Übereinstimmung mit den Versuchen, die *Wyssokowitsch* und *J. Koch* bei Kaninchen mit Staphylokokken anstellten, hat die kritische Bewertung der Befunde beim septischen Menschen ergeben, daß die Ausscheidung von Streptokokken aus dem Blute durch die Exkrete und Sekrete nur eine geringe Bedeutung hat und nur dann erfolgt, wenn die Sekretionsorgane, z. B. die Nieren, die Milchdrüsen laktierender Frauen oder die Speicheldrüse, schon toxisch geschädigt oder selbst Sitz von metastatischen Streptokokkenkrankungen z. B. in Form kleinster kapillarer Metastasen oder von Embolien in Form größerer Herde sind. Die nicht metastatisch infizierten oder toxisch geschädigten Drüsen, serösen Häute und Schleimhäute, vor allem auch die Schleimdrüsen, lassen die Streptokokken nicht in die Sekrete gelangen. Es liegen hier also die Verhältnisse ähnlich wie bei Staphylokokken-Infektionen. Sind die Drüsen erkrankt, so können die Streptokokken in den Sekreten in größerer Menge ausgeschieden werden. Tierexperimentell ist das aber nur bei der Niere und der Milchdrüse bewiesen.

Bei Säuglingen und kleineren Kindern, die vorwiegend Milchnahrung genießen, kommen akut verlaufende **Darmkatarrhe** mit Ausscheidung massenhafter Streptokokken in den Dejekten vor. Diese Erkrankungen verlaufen vielfach unter dem Bilde der Cholera nostras und führen oft unter stürmischen Erscheinungen zum Tode. Bei der Obduktion zeigt sich der ganze Dünndarm stark entzündet. Die Schleimhaut ist dunkelrot, geschwollen und von zahlreichen Kettenkokken durchsetzt, an deren ätiologischer Bedeutung bei diesen Erkrankungen nicht zu zweifeln ist.

Streptokokkeninfektion des Darmes.

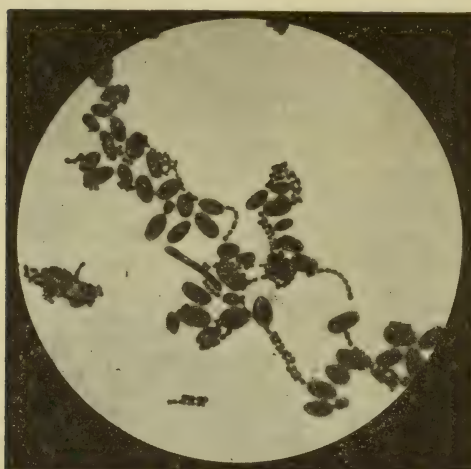
Streptokokken kommen nicht nur als Bewohner der Tonsillen, namentlich bei krankhaft veränderten, ohne Krankheit zu erzeugen vor, sondern finden sich nicht selten auf der erkrankten Schleimhaut des Bronchialbaumes, ohne schwerere Erscheinungen auszulösen. Sie vermehren in solchen Fällen den bestehenden Reizzustand der Schleimhäute. Wahrscheinlich kommt bei solchen „Streptokokkenträgern“ leicht ein **Lungenerysipel**, auch Wanderpneumonie genannt (*Tavel, Kocher* und *Tavel*), oder eine **Streptokokkenpneumonie** (*Finkler*) zustande. Von anderen Autoren wurden solche Streptokokkenpneumonien auf eine besondere, bei Papageien vorkommende Streptokokkenart zurückgeführt und als „Psittakose“ beschrieben. Zum Zustandekommen der Streptokokkenpneumonien, die sich durch physikalisch geringen Befund auszeichnen, ist jedenfalls eine Veränderung des Lungengewebes oder der Schleimhäute des Bronchialbaumes als Vorbedingung anzunehmen.

Streptokokkenpneumonien.

Streptokokken als Mischinfektionserreger.

So mannigfaltig auch die Krankheitsprozesse sind, in denen Streptokokken als alleinige Erreger gefunden werden, so gibt es doch auch nicht minder zahlreiche Krankheiten, bei denen die **Kettenkokken als misch- oder sekundärinfizierende Mikroben** neben teils bekannten, teils noch unbekannten Erregern eine bedeutende Rolle spielen. Am konstantesten siedeln sie sich bei Diphtherie, Gelenkrheumatismus, Scharlach, Pocken und bei der chronischen Lungentuberkulose in den Krankheitsherden selbst an und führen durch ihre Verbreitung in dem schon geschwächten Körper schwere Komplikationen herbei. Bei Krankheiten mit noch unbekannten Erregern, z. B. Scharlach, Gelenkrheumatismus, Pocken, haben einige Forscher sie wegen ihres geradezu konstanten Vorkommens in den Krankheitsprodukten irrtümlicherweise für die spezifische Ursache gehalten. Meistens folgen die Streptokokken wohl den spezifischen Mikroben nach, indem

Fig. 100.



Soorpilze mit Streptokokken bei Angina.

sie sich in den Geweben an deren Eintrittspforte, z. B. in den Tonsillen bei Scharlach und Diphtherie, festsetzen und später in die inneren Organe verschleppt werden. Es kommt aber auch vor, daß sie der eigentlichen primären Krankheit vorarbeiten, z. B. bei der chronischen Lungentuberkulose. Die Drüsenanschwellungen, die sich im Anschluß an manche Infektionskrankheiten einstellen und oft so lange bestehen bleiben, sind vielfach durch Streptokokkeninvasion bedingt. Man kann behaupten, daß die Kettenkokken im allgemeinen den Krankheitsprozeß ungünstig beeinflussen. Auch bezüglich der Angina, soweit sie als selbständige

Krankheit auftritt, ist die Frage, ob die bei ihr wohl regelmäßig anzutreffenden Streptokokken die alleinige Ursache oder Mischinfektionserreger sind, noch unentschieden. Es ist selbstverständlich, daß alle Mandelentzündungen, die als Teilerscheinung spezifischer Krankheiten auftreten (z. B. die Angina bei Scharlach, Gelenkrheumatismus, Lues) oder durch andere spezifische Erreger hervorgerufen werden, nicht hierher gehören. Aber selbst bei der idiopathischen Angina, bei der ausschließlich Streptokokken gefunden werden, ist die Möglichkeit vorhanden, daß die Kettenkokken nur die Rolle der Mischinfektionserreger bei noch unbekannter Krankheitsursache spielen. Auch bei Masern und Keuchhusten begegnen wir den Kettenkokken als Mischinfektionserregern. Sie finden sich bei beiden Krankheitsprozessen nicht nur auf der Oberfläche der erkrankten Schleimhaut des Respirationstrakts, sondern als Erreger pneumonischer Prozesse in den durch die primäre Krankheit geschädigten Teilen der Lunge. Sie werden hier

nicht minder selten die Veranlassung zu einem tödlichen Prozeß, wie in der tuberkulös veränderten Lunge. Bei allen diesen Krankheiten erscheinen sie auch im Sputum.

Während die Streptokokken bei den meisten Erkrankungen als Mischinfektionserreger eine Verschlimmerung des primären Leidens herbeiführen, sind ihnen bei einigen Krankheiten Heilwirkungen nachgerühmt worden. So soll die experimentelle Milzbrandinfektion bei manchen Tieren durch gleichzeitige Streptokokkeninfektion günstig beeinflußt werden. Lupus soll zuweilen durch Erysipel zur Rückbildung oder wenigstens zum Stillstand gebracht worden sein, und namentlich wird dies behauptet für gewisse Formen der Karzinome und anderer maligner Tumoren der Haut. Die günstige Beeinflussung der Streptokokkeninfektion ist jedoch in allen diesen Fällen meist nur vorübergehend und keineswegs sicher.

Die bakteriologische Diagnose der Streptokokkenkrankheiten ist meist recht einfach. Es genügt häufig, mikroskopische Präparate anzufertigen, die mit Fuchsin, Löfflerschem Methylenblau und nach der Gramschen Methode gefärbt werden. Auch das Tuschepräparat ist zu empfehlen (Fig. 99). In vielen Fällen wird so unschwer der Nachweis der Streptokokken gelingen. Wo aber das mikroskopische Präparat keine sicheren Ergebnisse liefert, ist die Züchtung auf Traubenzuckeragar heranzuziehen, der mit Pepton Chapoteaut hergestellt ist. Will man in erkrankten Hautpartien Streptokokken mit Sicherheit nachweisen, so muß man kleine oberflächliche Hautstückchen exzidieren und von den zerquetschten Partikelchen mikroskopische Präparate anfertigen und Kulturen anlegen. Bei der Untersuchung von Blut, in dem keine konkurrierenden saprophytischen Keime zu erwarten sind, ist die Aussaat größerer Mengen auf Agarplatten und in Bouillonkölbchen empfehlenswert. Man entnimmt mit steriler Spritze 5 bis 10 *ccm* Blut aus der Armvene und beschickt die genannten Nährböden mit je $\frac{1}{2}$ —1 *ccm*. Auch die Übertragung des so gewonnenen Blutes direkt auf empfängliche Versuchstiere führt vielfach zum Ziel. Petruschky gelang es häufig, die im Blute kreisenden Streptokokken dadurch nachzuweisen, daß er das Blut in Mengen von $\frac{1}{2}$ —1 *ccm* auf Mäuse intraperitoneal verimpfte. Als Kennzeichen der gezüchteten Kettenkokken gilt neben der Tierpathogenität die Bildung von langen Ketten in Bouillon, die Kapselbildung im Tierkörper und die Hämolysinwirkung in Blutnährböden.

Nachweis
der Strepto-
kokken.

Eine besondere Besprechung verlangen die bei Obduktionen erhobenen Befunde von Streptokokken im Blut und in den Organen. Es ist sicher, daß nicht selten Streptokokken, die von lokalen Herden in das Blut gelangt waren, sich dort während einer längeren Agonie und postmortal vermehren können und zur Annahme einer bereits während des Lebens vorhanden gewesen echten Septikämie oder Sepsis führen. Der Befund von Streptokokken im Leichenblut allein gestattet also nicht ohne weiteres diagnostische Schlüsse, sondern nur unter Berücksichtigung der übrigen Obduktionsbefunde, die eine Sepsis bestätigen oder ausschließen können. Der negative Befund von Streptokokken in der Leiche kann aber, wenn sorgfältige kulturelle Untersuchungen gemacht werden, in dia-

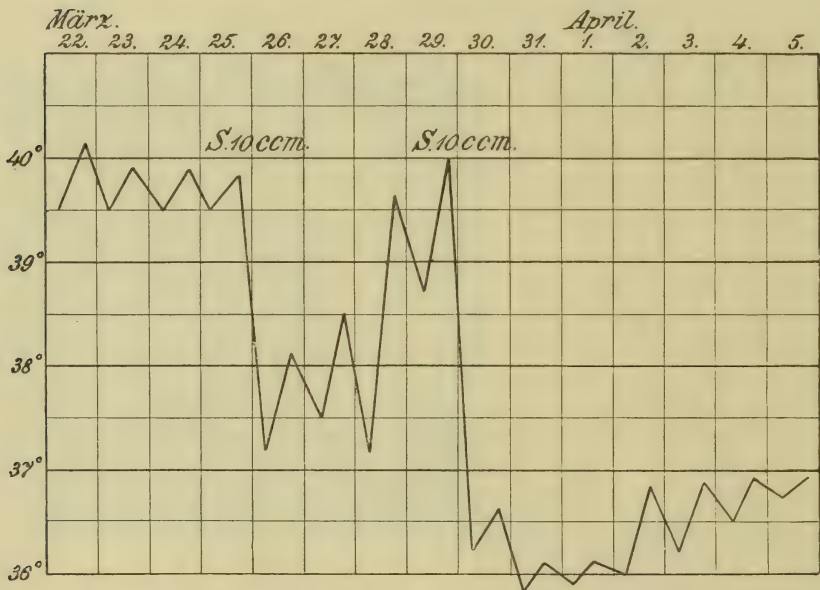
Bewertung
der Strepto-
kokken-
befunde bei
Leichen.

gnostischer Hinsicht, und zwar zum Ausschluß der Diagnose „Sepsis“ verwertet werden. Besondere Vorsicht bezüglich der ätiologischen Bewertung ist geboten bei Auffinden von anaeroben Streptokokken in der Leiche, noch mehr als beim Lebenden.

Streptococcus mucosus.

Durch die Untersuchungen von Schottmüller ist es gerechtfertigt, die von diesem Autor als *Streptococcus mucosus* bezeichnete Streptokokkenart von den übrigen als eine besondere Art abzugrenzen. Der Kokkus ist als Erreger verschiedener eitriger Prozesse gefunden worden und scheint auch bei gewissen Formen der Lungenentzündung als ätiologisches Moment in Betracht zu kommen. Sein wesentlichstes Charakteristikum ist die Kapsel, die stark ausgebildet ist und auch bei längerer Fortzüchtung auf künstlichen Nährmedien nicht verschwindet. Er

Fig. 101.



Nephritis mit Pleuritis, Bronchopneumonie und Peritonitis (Beobachtung von Tavel).
Unmittelbar nach der Seruminjektion fällt jedesmal das Fieber.

bildet häufiger als der Pneumokokkus und Staphylokokkus rein kugelige oder keulenähnliche Formen. Der *Streptococcus mucosus* wächst üppig nur auf Nährböden, denen menschliches Serum oder Blut zugesetzt ist, auf gewöhnlichen Nährböden oft gar nicht. Das Wachstumsoptimum liegt bei 37° C, die untere Wachstumsgrenze bei 22° C. Die Kulturen haben einen schleimigen Charakter. Ihr makroskopisches und mikroskopisches Aussehen ähnelt sonst sehr dem der Pneumokokkenkolonien. Die Ketten in Bouillon sind 6—10—14 Glieder lang. Die Pathogenität dieses Kokkus für Mäuse und Kaninchen ist eine ziemlich große. Die Mäuse sterben an Sepsis.

Zur genaueren Differenzierung diene das folgende, durch v. Lingelsheim aufgestellte Schema:

Bezeichnung der Kri- terien	Strept. longus	Pneumokokkus	Strept. mucosus
Morphologisches Verhalten	rundliches Korn, mittellange und lange Ketten	vorwiegend lanzettförmiges Korn	rundes Korn von wechselnder Größe, mittellange Ketten
Kapselbildung a) im Tierkörper b) in Kulturen	a) bisweilen bei hochvirulenten Formen b) fehlend	a) deutlich b) schwach oder fehlend	a) deutlich b) deutlich
Wachstum auf der Agaroberfläche (Aszites-, Hydro- zelen-, Serumagar)	zart	zart	üppiger, schleimi- ger Belag
Hämolytische Fähigkeit, Wachs- tum auf der Blut- platte (2:5)	die meisten patho- genen Formen hä- molysierend. Deut- licher Resorptions- hof	keine Hämolyse	keine oder nur sehr geringe Hämolyse
Verhalten a) zu Trauben- zucker b) zu Milchsucker c) zu Inulin	a) starke Säure- bildung b) schwache, nicht regelmäßige c) keine Säurebil- dung	a) starke Säure- bildung b) keine oder schwache c) deutliche Säurebildung	a) Säurebildung b) Milch wird koa- guliert c) Säurebildung
Verhalten zu Lösungen von taurocholsaurem Natrium	keine Auflösung	Auflösung	Auflösung
Pathogenes Ver- halten für Maus und Kaninchen	frisch aus Menschen gewonnene Stämme in der Regel nur von geringer Viru- lenz	in der Regel hoch- pathogen	hochpathogen

Die **Prophylaxe** der Streptokokkeninfektionen deckt sich mit Prophylaxe. derjenigen der Wundinfektionskrankheiten im allgemeinen und besteht in größter Sauberkeit bei der Körperpflege überhaupt und peinlichster Befolgung der aseptischen und antiseptischen Maßnahmen auch bei den geringfügigsten Verletzungen.

Mit großem Eifer haben die Bakteriologen versucht, auch auf dem Immunität. Wege der **spezifischen Immunisierung** den Streptokokkeninfektionen entgegenzutreten. Was zunächst die aktive Immunität des Menschen betrifft, so hat es ja den Anschein, als ob bei manchen Menschen, z. B. den an habituellem Erysipel Leidenden, eine echte Immunität durch das Überstehen dieser Streptokokkeninfektion nicht zustande kommt. Nun bilden solche Personen wohl aber eine Ausnahme, und auch bei diesen müssen im Momente, wo die Krankheit zur Heilung gelangte, spezifische Immunstoffe gebildet sein, denn sonst wäre eben die Erkrank-

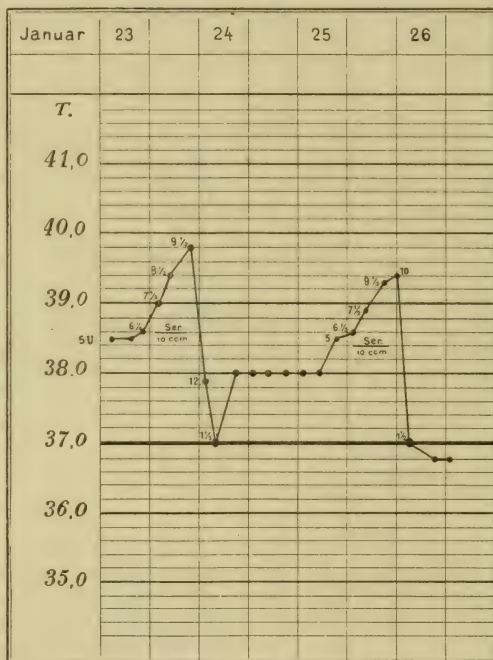
kung nicht in Genesung übergegangen. Es treten hier also wohl Heilkörper auf, aber der Vorgang der aktiven Immunisierung verleiht keinen langdauernden Schutz. Bei Tieren, die für Streptokokkeninfektion empfänglich sind, gelingt es jedenfalls durch geeignete Vorbehandlung stets, eine Immunität gegen die sicher tödliche Dosis virulenter Streptokokken herbeizuführen. Man beginnt mit der Einführung abgetöteter Kulturen und läßt dieser die Injektion abgeschwächter und endlich virulenter Kulturen folgen, zunächst in kleinen, dann in immer größeren Dosen. Pferde und Kaninchen sind von den verschiedensten Forschern auf diese Weise zwecks Gewinnung spezifischer Streptokokkenserum teils subkutan, teils intravenös immunisiert worden. Meist werden hierzu Bouillonkulturen, in denen Bakterienleiber enthalten sind, benutzt. Streptokokkengifte haben, weil sie in so außerordentlich geringer Menge in den Kulturen gebildet werden, bei der Immunisierung nur eine geringe Bedeutung.

Streptokokkenserum.

Die im Handel erhältlichen **Streptokokkenserum** werden hauptsächlich nach den Methoden von *Aronson*, *Marmorek* und *Tavel* hergestellt. Die Hauptunterschiede der einzelnen Präparate bestehen darin, daß entweder ein durch zahlreiche Kaninchenpassagen für Tiere virulent gemachter Streptokokkenstamm (*Marmorek*) oder möglichst

viele, aus den verschiedensten Streptokokkenkrankheitsprozessen des Menschen ohne Einschaltung von Tierpassagen gewonnene und fortgezüchtete Kulturen (*Tavel*) benutzt werden. Es handelt sich also bei dem *Marmorek*-schen Serum um ein monovalentes, bei dem *Tavel*-schen aber um ein sog. polyvalentes Streptokokkenserum. Einen Mittelweg hat *Aronson* eingeschlagen, der verschiedene Pferde teils mit virulenten Passagestämmen, teils mit avirulenten menschlichen Originalstämmen immunisiert und dann die Sera der einzelnen Pferde mischt. Neuerdings hat *Ruppel* dieses Verfahren noch verbessert, indem er jedem mit den Originalstämmen immunisierten Pferd zugleich eine virulente Passagekultur einspritzt, sodaß also die von der letzteren erzeugten Antikörper als Indikator für den Gehalt des Serums an Immunitätseinheiten dienen. Es fehlt bei dieser Methodik aber noch der Nachweis, daß die Anti-

Fig. 102.

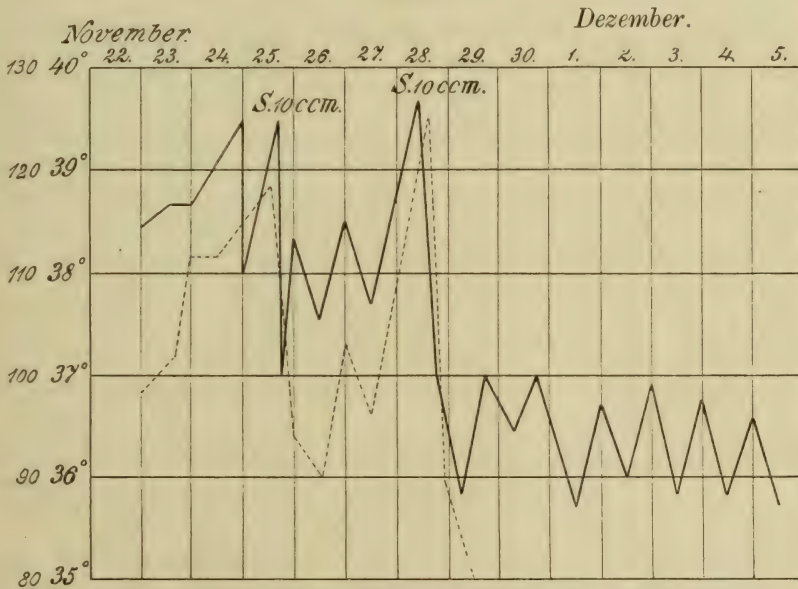


Erysipel und Streptokokkennephritis, die beide zur raschen Heilung gelangen. Temperaturabsturz einige Stunden nach der Serumeinspritzung (Beobachtung von *Tavel* und *Stooss*).

körper erzeugende Fähigkeit der tierpathogenen und avirulenten Kulturen gleich ist.

Nach den bisherigen therapeutischen Erfahrungen dürfte den polyvalenten Streptokokkenserum unbedingt der Vorzug vor den monovalenten zu geben sein, denn die immunisatorischen Differenzen der einzelnen Streptokokkenstämme sind ganz evident und konstant. Es läßt sich experimentell immer wieder zeigen, daß ein mit einem Stamm hergestelltes Serum im Tierversuch meist nur gegen diesen einen Stamm und eine kleine Anzahl anderer Stämme schützt bzw. nach eingetretener Infektion deutlich heilende Wirkungen besitzt, nicht dagegen alle Stämme beeinflußt. Nach *Wassermann* sind diese immunisatorischen Unterschiede im Sinne der *Ehrlichschen* Theorie auf

Fig. 103.



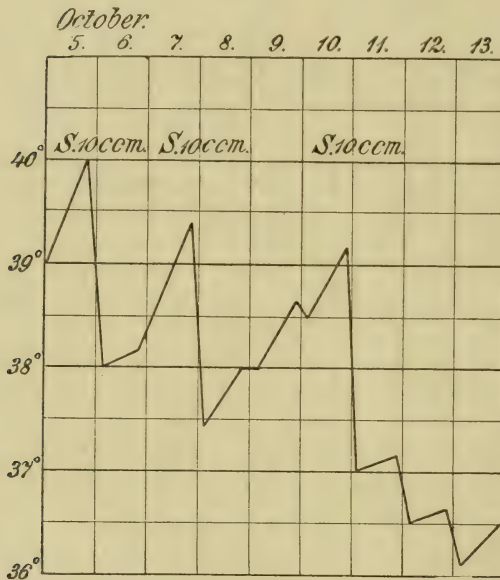
Puerperalinfektion (Beobachtung von Tavel).

Anch hier folgt der Seruminjektion jedesmal ein Abfall des Fiebers.

Unterschiede im Bau des Rezeptorenapparates der einzelnen Streptokokkenstämme zurückzuführen. Die Polyvalenz ist nicht in dem Sinne aufzufassen, als ob die aus verschiedenen Krankheitsprozessen isolierten Streptokokkenstämme sich immunisatorisch verschieden verhielten. Das ist keinesfalls immer notwendig. In dieser Beziehung wäre von einem polyvalenten Serum nach unserer heutigen unitarischen Auffassung der bei den verschiedenen Krankheitsprozessen (Erysipel, Abszeß, Angina, Sepsis, Wundeiterung, Puerperalinfektion etc.) vorkommenden und diese bedingenden Streptokokkenstämme eine besondere Wirksamkeit nicht zu erwarten. Ein in diesem Sinne polyvalentes Serum wurde schon vor längerer Zeit von *Denys* und *van der Velde* empfohlen, die für die Immunisierung Streptokokkenstämme benutzten, die aus möglichst allen Streptokokken-Krankheitsprozessen gewonnen waren. Die theoretische Begründung für die Auswahl so vieler verschiedener Stämme, die *Wasser-*

mann und Tavel aufgestellt haben, ist derjenigen von Denys vorzuziehen. Daß aber die Polyvalenz der Streptokokkenserum für die Praxis und Therapie von Bedeutung ist, ergeben die von Denys, Aronson, Tavel, Moser und Menzer*) gesammelten therapeutischen Erfolge beim kranken Menschen. Auch andere Autoren, namentlich Chirurgen, haben bei akut wie chronisch verlaufenden Streptokokkeninfektionen — gerade bei chronischen Infektionen hat Th. Kocher so häufig Heilung mit dem Serum erzielt — zum Teil recht günstige Erfahrungen mit diesen Serumpräparaten gemacht. Ein statistischer Nachweis für die therapeutische Wirksamkeit des Streptokokkenserums läßt sich allerdings aus den jedem Arzte bekannten Gründen nur außer-

Fig. 104.



Erysipelas faciei mit Zeichen der septischen Allgemeininfektion (Beobachtung von Tavel). Einige Stunden nach jeder Seruminjektion Abfall des Fiebers.

ohne Wirkung bleibt, weiter vielleicht auch aus Ursachen, die wir noch nicht kennen, so sind doch viele Ärzte auf Grund eklatanter Erfolge Anhänger der Serumtherapie geworden. Die in den Figg. 101—104 wiedergegebenen Temperaturkurven demonstrieren die Wirksamkeit der Serumtherapie in einigen typischen Fällen.

Die Frage, worauf die Wirksamkeit des Streptokokkenserums beruht, ist noch keineswegs ganz entschieden. Daß Antitoxine in nennenswerter Menge in ihm nicht vorhanden sind, scheint wohl festzustehen; auch auf die Anwesenheit von Bakteriolytinen und Bakteriotropinen

gen, schon deshalb, weil die Mortalität bei diesen Krankheitsprozessen sich schwer in Zahlen ausdrücken läßt, und weil viele Erkrankungen auch ohne Serumanwendung einen günstigen Heilverlauf zeigen. Wenngleich nun das Streptokokkenserum bei manchen Krankheitsfällen im Stiche läßt, weil schon eine zu starke Überschwemmung des Körpers mit Streptokokken und deren sekundäre Ansiedlung in den verschiedensten Organen erfolgt ist, oder weil von abgekapselten Eiterherden aus dauernd große Mengen von Streptokokken ins Blut übertreten, oder weil das Serum auf einzelne Streptokokkenstämme immer

*) Das „Scharlachserum“, das Moser durch Immunisierung von Pferden mit den bei Skarlatina vorkommenden Streptokokken herstellt, sowie das Serum, das von Menzer mit den als Mischinfektionserreger bei Gelenkrheumatismus gefundenen Streptokokken gewonnen wird, sind nichts anderes als polyvalente Streptokokkenserum.

läßt sich die Wirksamkeit des Streptokokkenserums allein nicht zurückführen. Man wird auch hier am besten tun, ähnlich wie bei dem Pestserum, die Wirksamkeit des Serums allgemein als eine antiinfektiöse zu bezeichnen.

Über die Schutzwirkung des Streptokokkenserums sind wenig zuverlässige Erfahrungen gesammelt. Seit die Antisepsis und Asepsis in der Chirurgie allgemein angewandt werden, hat die Verwendung eines gegen Wundinfektion schützenden Serums wenig Bedeutung. Dagegen sind namhafte Autoren auf Grund ihrer Erfahrungen für prophylaktische Injektionen von Streptokokkenserum bei Scharlach und auch bei schwierigen Entbindungen und gynäkologischen Operationen eingetreten.

Besondere Schwierigkeiten bereitet die Wertbestimmung des Streptokokkenserums. Der Tierversuch läßt hier deshalb vielfach im Stich, weil die monovalenten Sera ja nur gegen eine Minderzahl von Streptokokkenstämmen schützen und man deshalb ein für einzelne Stämme hochwertiges Präparat nicht ohne weiteres allgemein als hochwertig bezeichnen kann. Auch die polyvalenten Sera versagen trotz der größeren Breite ihrer Wirksamkeit vielfach gegenüber den hochvirulenten Stämmen, die man zur Prüfung im Tierversuch heranziehen muß. Es ist deshalb vorgeschlagen worden, mäusepathogene Streptokokkenstämmen, die bei der Prüfung verwandt werden, den polyvalent zu immunisierenden Pferden im gleichen Verhältnis mit einzuspritzen, wie die anderen, nicht pathogenen Stämme. Die Prüfung der Wirkung des Serums auf die pathogenen Stämme würde dann nach dem Satz „Pars pro toto“ einen Schluß auf die Gesamtmenge der durch die Immunisierung erzielten Antikörper zulassen und eine Wertbestimmung des Serums bei Benutzung eines zum Vergleich dienenden Standardserums gestatten. Die Wertbestimmung der Sera läßt sich bei Benutzung des homologen tierpathogenen Indikatorstammes tatsächlich mit genügender Sicherheit durchführen.

Wertbestimmung der Sera.

Die Therapie der Streptokokkeninfektionen — abgesehen von Erysipel und Sepsis — ist im übrigen eine chirurgische und leistet bei den lokalisierten Erkrankungen (Abszessen, Infiltrationen) viel, trägt auch zur Verhütung der Allgemeininfektion bei. Die mehrfach unternommenen Versuche, auf chemotherapeutischem Wege die Streptokokkeninfektion zu beeinflussen, haben zu einem echten chemotherapeutischen Mittel, das im Sinne *Ehrlichs* parasitotrop wirkt und dementsprechend auch von der Blutbahn aus die Streptokokken direkt beeinflußt, nicht geführt. Das gilt nicht nur von den Silberpräparaten, namentlich dem kolloidalen Silber und kolloidalen Jodsilber, sondern auch von den Chininderivaten. Über die von *Morgenroth* für die lokale Gewebsdesinfektion und Tiefendesinfektion vorgeschlagenen Alkaloidderivate des Chinins „Vucin“ und „Eucupin“, deren Wirkungsweise in der Vorlesung über „Chemotherapie“ (Band II) noch näher besprochen werden soll, sind die Akten noch nicht geschlossen. Es handelt sich aber auch hier nicht um chemotherapeutische Spezifika, da ihnen die gleichen Wirkungen auf Staphylokokken und Streptokokken zugeschrieben werden, sondern vielleicht um die Resistenz der infizierten oder infektionsbedrohten Gewebe erhöhende, lokal wirkende Mittel von

Sonstige therapeutische Maßnahmen.

desinfizierender und entwicklungshemmender Wirkung, die nebenher stark anästhesierend wirken.

Die Behandlung des Erysipels mit Röntgenstrahlen ist neuerdings empfohlen worden und scheint einer weiteren Prüfung wert zu sein.

Bei Schwangeren hat man die aktive Immunisierung mit einem aus abgetöteten Streptokokken hergestellten polyvalenten Impfstoffe in der Bierschen Klinik in Berlin versucht. Ein endgültiges Urteil läßt sich aber noch nicht fällen.

Strepto-
kokken als
Krankheits-
erreger bei
Tieren.

Bei Tieren sind mehrfach Streptokokken, welche die Gramsche Färbung nicht annehmen, aber die Gelatine verflüssigen, als Krankheitserreger beschrieben worden, so bei der Druse und Brustseuche der Pferde, ferner bei der Euterentzündung der Kühe. Die meisten Forscher nehmen jetzt an, daß die Erreger der Druse und Brustseuche noch unbekannt und die bei ihnen gefundenen Kettenkokken nur sekundär infizierende Bakterien sind, die sich in der erkrankten Lunge bei der Brustseuche, in der erkrankten Nasenschleimhaut und den geschwollenen Drüsen bei der Druse ansiedeln. Die Euterentzündung der Kühe aber ist wahrscheinlich durch eine besondere Streptokokkenart bedingt. Auch diese Kokken der Euterentzündung unterscheiden sich von den beim Menschen vorkommenden Kokken durch ihre Tierpathogenität, die für Meerschweinchen besonders groß ist, ferner durch die Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen, und durch ihr Verhalten zur Gramschen Färbung.

Literatur.

- v. Lingelsheim, Streptokokken. Kolle-Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorg. 2. Aufl., Bd. 4, 1912. — Streptokokkenimmunität. Ebenda.
R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig, Vogel, 1878.
Fehleisen, Ätiologie des Erysipels. Berlin, Fischer, 1883.
Nieter, Zur Streptokokkenfrage. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 56, 1907.
Mandelbaum, Zur Streptokokkenfrage. Ebenda, Bd. 58, 1907.
E. Fraenkel, Über menschenpathogene Streptokokken. Münch. med. Wochenschr., 1905.
Marmorek, Die Arteinheit der für den Menschen pathogenen Streptokokken. Berliner klin. Wochenschr., 1902.
Neufeld und Töpfer, Über die Antikörper der Strepto- und Pneumokokkenimmunität. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Canon, Bakteriologie des Blutes. Jena, Gustav Fischer, 1905.
Menzer, Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Berlin, A. Hirschwald, 1902.
Neufeld und Rimpau, Mitteilungen über die Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 51, 1905.
Henle, Von den Kontagien und Miasmen und den miasmatisch-kontagiösen Krankheiten. Berlin 1840.
Ogston, Arch. f. klin. Chir., Bd. 25, 1880.
Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten. Wiesbaden, Bergmann, 1884. — Studien über Erysipeloid, Schweinerotlauf und Mäusesepsis. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 63, 1909.
Tavel und Krumbein, Mitteil. aus Kliniken und klin. Instituten der Schweiz, Bd. 3, Serie II, H. 11.
Kurth, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 7 u. 8.
Pfuhl, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 12.
Kirchner, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 11.
Lexer, Archiv f. klin. Chir., Bd. 57.
Stooss, Mitt. aus Kliniken und mediz. Instituten der Schweiz, 3. Reihe, Heft 1.
Spengler, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 18.

- Petruschky*, Deutsche med. Wochenschr., 1893 und Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 17.
v. Eiselsberg, Wiener klin. Wochenschr., 1890. — *v. Langenbecks Archiv*, Bd. 35.
Kocher und Tavel, Vorlesungen über die chirurgischen Infektionskrankheiten, 2. Aufl.
Jena, G. Fischer, 1909.
Emmerich und di Mattei, Fortschritte der Medizin, 1887.
Petersen, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 17, H. 2.
Denis und Marchand, Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection du sérum antistreptococcique du cheval etc. Bruxelles, Hayez, 1896.
Aronson, Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokkenserum. Berliner klin. Wochenschr., 1896, 1902 u. 1903.
Tavel, Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, 1899 und Deutsche med. Wochenschrift, 1903, Nr. 50.
Moser, Verh. des Kongr. deutscher Naturforscher und Ärzte, Karlsbad 1902.
Schwoner, Streptokokkenserum. Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung, herausgegeben von *Kraus und Levaditi*, Bd. 2. Jena, G. Fischer, 1909.
Schottmüller, Münchener med. Wochenschr., 1903, Nr. 20.
Hesse, Die Behandlung des Erysipels mit Röntgenstrahlen. Münchener med. Wochenschrift, 1918.
Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin, J. Springer, 1914.
Nobel und Zilczer, Über die Infektiosität des Erysipels während der Rekonvaleszenz. Med. Klinik, 1918, Nr. 20.
-

27. VORLESUNG.

Pneumokokken-Krankheiten, im besonderen Pneumonie.

Geschichtliches.

Der Erste, der Mikroorganismen als Erreger der Pneumonie ansprach, war *Klebs*. Damals, im Jahre 1875, waren jedoch die bakteriologischen Methoden noch nicht genügend ausgebaut, um eine Differenzierung der Bakterien zu ermöglichen. Deshalb sind die Bakterienbefunde, die *Klebs* und *Eberth* bei Pneumoniern feststellten, nicht von großer Bedeutung geworden. In Schnitten von pneumonisch infiltrierten Lungen wurden dann von *R. Koch*, *Friedländer* u. a. Kokken nachgewiesen. Auch *v. Leyden* fand Kokken in dem durch Punktion erhaltenen Lungengewebssaft. Sobald *Kochs* Methodik der Bakterienzüchtung auf festen Nährböden bekannt geworden war, versuchten *Friedländer*, *Talamon*, *A. Fränkel* und *Weichselbaum* die bei Pneumonie gesehenen Mikroorganismen zu züchten. *Friedländer* isolierte, da er nur Gelatinestrichkulturen anlegte, seinen *Bacillus pneumoniae* (S. 552). *A. Fränkel* und *Weichselbaum* dagegen führten durch Untersuchung von Sputum und Lunge bei zahlreichen Pneumoniern den Nachweis, daß bei genuiner krupöser Pneumonie fast konstant der *Diplococcus lanceolatus* (seu *pneumoniae*) in Reinkultur gefunden wird.

Weichselbaum wies zuerst darauf hin, daß auch Streptokokken als Erreger von Pneumonien vorkommen und auch zusammen mit den Pneumokokken als Mischinfektionserreger bei Lungenentzündung eine Rolle spielen.

Nachdem *A. Fränkel* zuerst die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung von Kaninchen gezeigt hatte, setzten *G.* und *F. Klemperer* diese Untersuchungen auf breiterer Basis fort und gelangten als Erste in den Besitz eines Pneumokokken-Immunserums, dem sie allerdings unrichtigerweise antitoxische Eigenschaften beimaßen. Diese Autoren, gefolgt von *Pane*, *Washbourn* und neuerdings von *Römer*, *Neufeld* und *Händel*, haben Heilversuche mit Serum bei menschlicher Pneumonie angestellt. Seitdem die intravenöse Anwendung des Serums namentlich von *Neufeld* und *Händel*, die sich um die Herstellung eines hochwertigen Serums und Wertbestimmungsmethoden bemüht haben, bei Pneumonie empfohlen wird, sind die serumtherapeutischen Versuche der Heilung der Pneumokokken-Lungenentzündung auch von Klinikern wieder aufgenommen worden.

Morgenroth ist es neuerdings gelungen, die experimentelle Pneumokokkeninfektion der Mäuse mit dem Äthylhydrokuprein, einem Derivat des Chinins, therapeutisch zu beeinflussen.

*Allgemeines
über Lungen-
entzündungen.*

Die häufigste Form der Entzündung der Lunge ist die **genuine krupöse Pneumonie**. Diese akute Infektionskrankheit ist durch sehr prägnante klinische Symptome ausgezeichnet, die für sie in ausgeprägten Fällen geradezu pathognomonisch sind. Das vom ätiologischen Standpunkte wesentlichste Kennzeichen der krupösen Pneumonie ist aber der bakteriologische Befund einer Reinkultur von lanzettförmigen Mikrokokken, die zu zweien angeordnet und mit einer Kapsel versehen sind. Weil diese Kapselkokken die Erreger der häufigsten Form der akuten

Entzündung der Lunge sind, werden sie auch kurz hin als „Pneumokokken“ bezeichnet. Dieser Name vindiziert insofern etwas Einseitiges, als die Pneumokokken auch die Ursache einer ganzen Anzahl von anderen Krankheitsprozessen des Menschen, zum Teil differentester Art, sind. Entzündungen verschiedener Organe werden durch Ansiedlung der Pneumokokken bedingt. Sie schließen sich zum Teil sekundär an Lungenentzündungen an, kommen aber auch primär vor, denn die Pneumokokken können nicht nur von der Lunge aus, sondern auch von anderen Geweben des Körpers unter Entfaltung pathogener Eigenschaften in den Organismus eindringen.

So wenig die Pneumokokken aber als Krankheitserreger auf ein Organ beschränkt sind, so wenig ist die Pneumonie vom klinischen Standpunkte aus ein einheitlicher Begriff. Bei der gleichen Ätiologie kommen wesentliche Differenzen im Verlauf und in den Krankheitserscheinungen vor. Wichtiger ist aber die durch die bakteriologischen Forschungen ermittelte Tatsache, daß verschiedene Mikroorganismen im Lungengewebe sich ansiedeln und Entzündungen hervorrufen können. Die klinischen Erscheinungen und die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Lunge sind in diesen Fällen verschieden und ermöglichen eine ätiologische Diagnose. Die Influenza- und Streptokokken-Pneumonie sowie diejenige Form der Lungenentzündung, die durch den *Bacillus pneumoniae Friedländer* verursacht wird, haben ihre Charakteristika; es wäre vielleicht richtiger, zu sagen: sie haben sie häufig; denn es gibt Fälle, die von dem Typus mehr oder weniger abweichen. Vielfach kann nur die bakteriologische Untersuchung des Sputums beim Lebenden oder des Lungengewebes bei der Leiche die Diagnose sichern. Die Influenza- und Streptokokken-Pneumonie ist in den einschlägigen Vorlesungen besprochen, eine kurze Skizzierung des *Bacillus pneumoniae* soll am Ende dieses Kapitels gegeben werden. Im folgenden seien die durch den *Fränkelschen* *Diplococcus pneumoniae* verursachten Erkrankungen eingehender beschrieben.

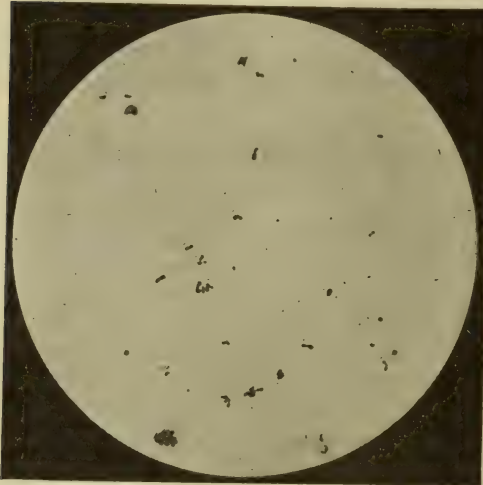
Der **Pneumokokkus** ist ein Diplokokkus, dessen Einzelindividuen eine längliche, häufig lanzettförmige oder kerzenflammenähnliche Form haben (Taf. 34, Fig. 2). Die Kokken sind bei typischer Lagerung zu zweien verbunden, wobei die spitzen Enden nach außen gerichtet sind. Mitunter sieht man sie auch zu kurzen Ketten von höchstens 4 bis 6 Gliedern angeordnet, die aber bei aufmerksamer Beobachtung von Streptokokkenketten unschwer zu unterscheiden sind. Die verschiedenen Pneumokokkenstämme weisen recht erhebliche Unterschiede bezüglich der Form und Größe auf, die sich noch vergrößern können, wenn verschiedene Nährböden zur Kultur und verschiedene Tierarten zur Infektion benutzt werden. Die Differenzen können dann auch bei ein und demselben Stamme so erheblich sein, daß es schwer ist, die Kokken zu identifizieren. Dazu kommt noch die Neigung der Kokken, Involutionsformen zu bilden. In alten Kulturen findet man ganz bizarre Gebilde neben relativ wohl erhaltenen Exemplaren.

Der Pneumokokkus.
Morphologie.

Die Pneumokokken färben sich leicht mit allen Anilinfarben, dem Gramschen Verfahren gegenüber verhalten sie sich positiv (Taf. 34, Fig. 3). Sie sind unbeweglich, besitzen keine Geißeln und bilden keine Dauerformen.

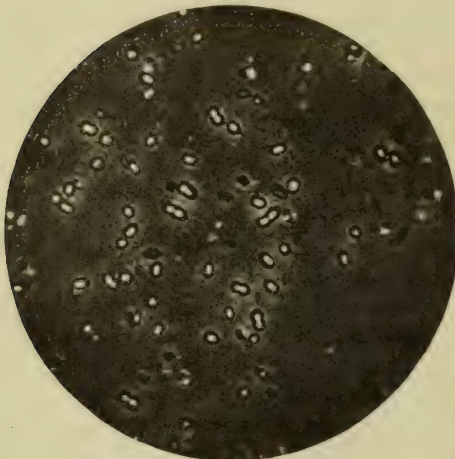
Charakteristisch ist die dem Pneumokokkus eigene Kapselbildung. Die Kapseln, die nicht die Einzelindividuen, sondern die eng zusammenliegenden Kokkenverbände gemeinsam einschließen, erscheinen

Fig. 105.



Pneumokokken im Sekret bei Empyem des Mittellobes.

Fig. 106.



Pneumokokken-Reinkultur. Kapselfärbung im Tuschepräparat.

bei der Färbung mit basischen Anilinfarben als relativ breite Zonen, die schwächer gefärbt sind als die Kokken selbst. Auch bei Doppelfärbungen (z. B. mit Ziehlscher Lösung bei kurzer Differenzierung mit stark verdünnter Essigsäurelösung und Nachfärbung mit Methyleneblau) sind die Kapseln gut sichtbar zu machen. Die Bildung der Kapseln findet nur dann statt, wenn die Mikroorganismen unter sehr günstigen Lebensbedingungen stehen. Am schönsten sind sie sichtbar in Präparaten, die aus frisch entzündlichen Herden des Körpers stammen (Fig. 105). Hierzu eignet sich das Tuschepräparat, das nach dem Ausstreichen des Materials mit der Tusche fixiert und gefärbt wird (Fig. 106). Die Kapsel färbt sich nur schwach mit den gewöhnlichen Anilinfarben und wird bei Benutzung der Gramschen Methode völlig entfärbt. Ist der krankhafte Prozeß bereits alt oder findet man beispielsweise auf den Schleimhäuten Pneumokokken, die als Saprophyten vegetieren, so ist die Kapselbildung viel weniger ausgesprochen. In Präparaten, die aus künstlichen

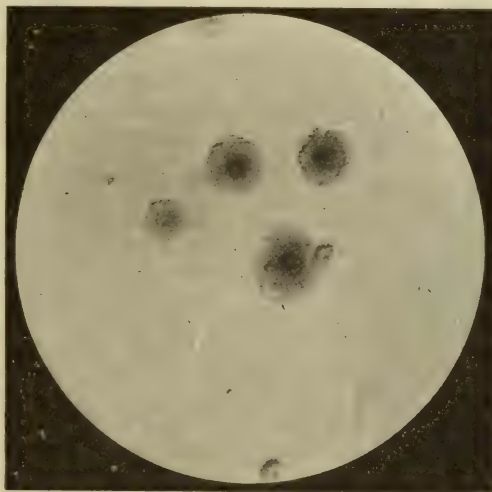
Kulturen angefertigt werden, zeigen die Pneumokokken im allgemeinen keine Kapseln. Nur bei Züchtung auf eiweißhaltigen Nährmedien, z. B. in Serum oder defibriniertem Blut, trifft man in den ersten Generationen hier und dort schmale Kapseln. Die verschiedenen Pneumokokkenstämme verhalten sich bezüglich der Kapselbildung im Tierkörper und auf künstlichen Nährböden nicht völlig gleich.

Atypische Formen der Pneumokokken findet man namentlich dann, wenn die Lebensbedingungen für die Entwicklung ungünstig waren, besonders in älteren Kulturen oder bei Züchtung auf wenig zusagenden Nährmedien, im Körper bei saprophytischem Wachstum oder in alten, nicht mehr entzündlichen Herden. Abgesehen von dem Fehlen der Kapselbildung, sieht man unter diesen Umständen, daß die Einzelkokken in ihrer Größe variieren; sie sind entweder auffallend klein und rund oder auch stellenweise aufgequollen, mitunter stäbchenförmig. Sie bilden dann häufig lange Ketten, deren Einzelglieder in Form und Größe sehr verschieden sind. *Neufeld* hat gelegentlich seiner Immunisierungsstudien die Beobachtung gemacht, daß es atypische Pneumokokkenarten gibt, welche die genannten Eigenschaften auch bei langdauernder Fortzüchtung konstant aufweisen. Sie kommen auch als Erreger echter Pneumonien öfter, als man bisher annahm, vor. Solche atypischen Stämme werden im Tierversuch durch ein mit typischen Pneumokokken hergestelltes Immunserum nicht beeinflußt. Diese Feststellungen rechtfertigen die Annahme, daß der Kreis der Variabilität der Pneumokokken ziemlich groß ist, wenn man nicht überhaupt dazu neigt, die atypischen, im Vergleich zu den typischen Stämmen immerhin selten als Krankheitserreger beim Menschen anzutreffenden Stämme als eine besondere Varietät des echten Pneumokokkus hinzustellen.

Das **kulturelle Verhalten** des Pneumokokkus ähnelt dem des *Streptococcus pyogenes*, wenngleich die Kapselkokken im allgemeinen als anspruchsvoller in bezug auf Nährsubstrate bezeichnet werden müssen. Der Pneumokokkus gedeiht auf allen gebräuchlichen Nährböden, wenn sein Wachstum auch nicht sehr üppig ist. Das Temperaturoptimum liegt bei 37°, doch kommt eine Entwicklung auch noch bei 25° und andererseits bei 42° C zustande. Sauerstoff ist zum Wachstum nicht unbedingt notwendig, es findet eine wenn auch nicht sehr üppige Vermehrung auch unter anaëroben Verhältnissen statt. Die Reaktion der Nährmedien soll neutral oder höchstens schwach alkalisch sein.

Auf Agar sind die Oberflächenkolonien etwa ebenso groß wie die des *Streptokokkus*, doch erscheinen sie etwas durchsichtiger (Taf. 34, Fig. 1) und werden von manchen Autoren als tautropfenähnlich bezeichnet. Mikroskopisch weisen sie ein dunkleres, gekörntes Zentrum und einen helleren glatten Rand auf. Schlingenbildung ist an den

Fig. 107.



Pneumokokkenkolonien auf Serumagar.

Verhalten
auf
Nährböden.

Randpartien nicht bemerkbar. Bei Agarstichkulturen erfolgt das Wachstum hauptsächlich im Impfstiche selbst, während auf der Oberfläche kaum eine Vegetation sichtbar wird. Für Gelatine liegen die Verhältnisse ähnlich. In Bouillon bildet sich ein feinkrümliges, weißliches Sediment, das sich bei mikroskopischer Untersuchung aus kurzen Diplokokkenketten zusammengesetzt erweist; die Bouillon wird schwach und gleichmäßig getrübt. Auf Kartoffeln wird ein feiner, kaum sichtbarer Belag gebildet, die Kokken wachsen „unsichtbar“. In Milch erfolgt nur spärliches Wachstum, die Milch wird dabei meist koaguliert. Glycerinzusatz zu den Nährböden befördert das Wachstum in geringem Grade, doch ist, wie bereits erwähnt, die Kultur auf den gewöhnlichen Nährmedien im allgemeinen wenig üppig. Bessere Resultate geben Nährböden, die tierisches oder gar menschliches Eiweiß enthalten: *Löffler*-sches Blutserum, Eiernährböden, Serumagar (1 Teil Serum + 2 Teile Agar), Aszitesagar und besonders Hämoglobinagar (*Heim*), Hirnagar (*Sclavo*), Blutagar oder Bouillon, vermischt mit defibriniertem Blut. Auch sterilisiertes pneumonisches Sputum, mit Agar vermennt, ist ein ausgezeichneter Nährboden für Pneumokokken. Die Kolonien auf diesen Nährböden sind größer als auf gewöhnlichem Agar, rund und leicht grau durchscheinend (Fig. 107).

Auf der Blutagarplatte nach *Schottmüller* (S. 518) verwandelt der Pneumokokkus den Blutfarbstoff in eine grünlichschwarze Masse, in der Blutbouillon tritt keine Hämolyse auf. Er verhält sich also hier ganz ähnlich wie der *Streptococcus mitior*, von dem er überhaupt kulturell fast gar nicht zu differenzieren ist. Eine sichere Trennung ermöglicht hier das Verhalten der Bouillonkulturen gegenüber Gallensalzen. Letztere sind nach *Neufelds* Feststellungen imstande, Pneumokokken aufzulösen, nicht aber Streptokokken. Diese Probe wird nach *Levy* am zweckmäßigsten derart angestellt, daß man 1 ccm 24stündiger Bouillonkultur mit 1 ccm 10proz., frisch bereiteter Lösung von taurocholsaurem Natrium (bei *Merck*-Darmstadt erhältlich) vermischt und gut durchschüttelt. Die gleiche Reaktion gibt übrigens der *Streptococcus mucosus* (S. 530), der sich dadurch als dem Pneumokokkus im System sehr nahestehend erweist. Der letztgenannte Kokkus ist anscheinend ein harmloser Schleimhautepiphyt, der nicht selten in der Nasenrachenhöhle gefunden wird. Er wächst auf gewöhnlichen Nährböden nur kümmerlich, üppig dagegen auf blut- oder serumhaltigen Nährböden. Er ist ein ausgesprochener Schleimbildner und durch diese Eigenschaft vom Pneumokokkus unschwer abzugrenzen.

Resistenz.

Die **Lebensfähigkeit** des Pneumokokkus in Kulturen ist nur eng begrenzt, sodaß zur Fortzüchtung häufige Übertragungen (etwa alle 2—3 Tage) nötig sind, die zweckmäßig ab und zu durch Mäusepassagen unterbrochen werden. Gegen Hitze ist der Pneumokokkus im feuchten Zustande sehr empfindlich. Temperaturen von 52° genügen, um ihn bei 10 Minuten langer Einwirkung sicher abzutöten. Kälte verträgt er dagegen ziemlich gut. Die gebräuchlichsten Desinfektionsmittel töten ihn schnell und sicher ab. Gegen Eintrocknung in dünner Schicht sind die Pneumokokken sehr empfindlich. Im Sputum und im Blut ist die Resistenz viel größer. In diesen Medien widersteht der Pneumokokkus selbst der Austrocknung und ist nun gegen Einwirkung von Licht und Fäulnis widerstandsfähig, ja er läßt sich in trockenem Sputum oder Blut im Exsikkator, vor Licht geschützt, Monate oder gar Jahre lebensfähig und virulent konservieren. Diese scheinbar paradoxe Tatsache ist wohl damit zu erklären, daß das eintrocknende Eiweiß um die Kokken eine Umhüllung bildet, die diese vor völliger Austrocknung schützt. Bis zu 55 Tagen hat man in getrockneten

und dem diffusen Tageslicht ausgesetzten Sputummassen lebensfähige Pneumokokken nachweisen können. Allerdings kommen hier unter den einzelnen Stämmen je nach ihrer Lebensenergie ziemlich bedeutende Unterschiede vor.

Eine besondere Erörterung verlangt das Verhalten der Pneumokokken gegenüber der Galle. Während viele, ja die meisten Bakterienarten, auch die den Pneumokokken so nahestehenden Streptokokken in der Galle sich lebend erhalten oder bei geeigneter Temperatur sogar vermehren, werden Pneumokokken in der Galle in kürzester Zeit abgetötet und restlos aufgelöst. Abgetötete oder avirulente Kulturen der Pneumokokken werden durch die Galle nicht aufgelöst (*Neufeld*). *Neufeld* nimmt an, daß die Hülle der Pneumokokken im Zusammenhang mit der Kapselbildung eine Quellung und Auflockerung erleidet, sodaß sie das Protoplasma nicht ebenso schützt, wie eine normale Bakterienmembran, und die Gallensalze ins Innere diffundieren läßt.

Die **Virulenz** des Pneumokokkus schwankt ziemlich erheblich. Am virulentesten erweisen sich Stämme, die aus frisch entzündlichen Prozessen gewonnen und dann auf gut zusagenden eiweißhaltigen Nährböden gezüchtet sind. Kulturen, die aus alten Krankheitsprozessen stammen, pflegen nur eine geringe Virulenz aufzuweisen und auch diese bald völlig einzubüßen. Da die Kokken bei Umzüchtungen rasch ihre Virulenz verlieren, ist es zur Erhaltung der Virulenz notwendig, Passagen durch empfängliche Tiere vorzunehmen. Wo dies nicht möglich ist, kann durch Eintrocknenlassen von Milz- oder Herzstückchen von Tieren, die an Pneumokokkensepsis gestorben sind, im Exsikkator die Virulenz der in den Organen enthaltenen Kokken auf Monate, ja Jahre erhalten werden. Die Pneumokokken werden hierbei in dicker Schicht von Eiweiß und Blut eingehüllt und gegen äußere schädigende Einflüsse geschützt. Auch das Verfahren der Züchtung in anaërob gehaltenem Kaninchenserum (s. S. 482) eignet sich nach *Ungermann* gut zur Erhaltung virulenter Kulturen.

Virulenz.

Lösliche **Giftstoffe** bildet der Pneumokokkus anscheinend nicht; die Toxinwirkungen, die im tierischen Organismus die Pneumokokkeninfektion begleiten, sind vielmehr Endotoxinen zuzuschreiben, die durch den steten Zerfall der Erreger während des Krankheitsprozesses an den lokalen Krankheitsherden und beim Eindringen in das Blut frei werden. Namentlich *Radziewski* hat durch umfangreiche Versuche den Nachweis zu erbringen versucht, daß die Lehre von den spezifischen Endotoxinen auch für die Pneumokokken Gültigkeit hat. Durch die Annahme von Endotoxinen ließe sich sowohl die Giftwirkung abgetöteter Pneumokokkenkulturen wie auch die Giftigkeit der Filtrate von Blut und Körperflüssigkeit pneumokokkeninfizierter Tiere erklären. Aber es fehlt bisher an dem Nachweis, daß bei der Infektion regelmäßig so viele Kokken zugrunde gehen und dadurch Gifte liefern, wie es nötig wäre, um die starken Krankheitserscheinungen bei pneumoniekranken Menschen oder infizierten Tieren zu erklären. Andererseits ist die Identifizierung der von verschiedenen Autoren den Filtraten des Blutes infizierter Tiere und den Kulturfiltraten zugeschriebenen Giftwirkungen noch nicht gelungen. Es muß deshalb, wie beim Milzbrand, vorläufig noch als unentschieden gelten, worauf die deletäre Wirkung der Pneumo-

Toxinbildung.

kokkeninfektion zurückzuführen ist, und ob hierbei spezifische, von den Pneumokokken gelieferte Gifte oder unspezifische, aus den entzündeten Geweben stammende eine Rolle spielen.

*Tier-
pathogenität.*

Von Versuchstieren sind für Pneumokokkeninfektionen besonders empfänglich Kaninchen und Mäuse. Dagegen lassen sich Meer-schweinchen, Katzen, Hunde und Ratten nur sehr schwer und mit großen Mengen der Kulturen infizieren. Es kommt bei diesen Tierarten vielfach trotz Anwendung großer Dosen einer virulenten Kultur nicht zur Infektion, oder aber diese bleibt lokal. Bei Tauben und Hühnern gelingt eine Infektion überhaupt nicht. Junge Kaninchen sind im allgemeinen empfänglicher als alte. Die Infektion, die natürlich je nach der Virulenz und der Menge der injizierten Kulturen und nach der Infektionsart verschieden verläuft, endet unter dem Bilde der Septikämie. Der Tod der Tiere erfolgt nach Einverleibung geringer Mengen virulenten Materials auch vom Subkutangewebe aus spätestens in 3 Tagen. War die Kultur sehr virulent, so findet man an der Injektionsstelle (Subkutangewebe, Peritoneum, Pleura) gar keine nachweisbaren Veränderungen, bei weniger virulentem Material sind lokale Entzündungserscheinungen wahrnehmbar. Regelmäßig ist in den schnell tödlich endenden Fällen ein ausgesprochener Milztumor vorhanden. Das Blut und sämtliche Körpersäfte weisen zahlreiche typische und von Kapseln umgebene Diplokokken auf. Wenn man Kaninchen oder Mäusen virulentes Pneumokokkenmaterial in die Luftwege bringt, entweder durch intratracheale oder intrapulmonale Injektion oder indem man die Tiere Kulturaufschwemmungen inhalieren läßt, zeigen die Lungen regelmäßig starke Hyperämie und eine Verdichtung des von Kokken durchsetzten Gewebes (Splenisation); zu einer Hepatisation kommt es nicht. Der Tod der Tiere erfolgt auch bei dieser Infektionsweise unter dem Bilde der Septikämie.

Bei Verwendung wenig virulenter Pneumokokken entstehen hauptsächlich lokale Entzündungen, die sich bei Injektion in die großen Körperhöhlen durch Bildung eines stark fibrinhaltigen Exsudates äußern. Das gleiche ist auch der Fall, wenn wenig empfängliche Tierarten mit virulentem Material infiziert werden. Es kommt hier niemals zu ausgesprochener Septikämie. Der Tod tritt erst nach mehreren Tagen ein, oder die Tiere erholen sich wieder. In den lokalen Herden werden degenerierte Diplokokken gefunden, die meist rund von Gestalt, zu längeren Kettenverbänden angeordnet und schlecht färbbar sind.

Kindborg, Neufeld und Händel sowie *Römer* machten darauf aufmerksam, daß die Pneumokokken ihre Tiervirulenz sehr leicht dauernd verlieren können, wenn sie direkt aus dem menschlichen Körper auf wenig zusagende Nährböden, an die sie nicht allmählich angepaßt sind (z. B. Agar), übertragen werden. Zur Gewinnung vollvirulenter Stämme muß man nach diesen Autoren das pneumokokkenhaltige Material zunächst auf Mäuse verimpfen und aus dem Herzblut der verstorbenen Tiere Kulturen auf flüssigen Serum- und Blutnährböden anlegen. Zur Erhaltung virulenter Kulturen ist auch die Fortzüchtung auf der Agaroberfläche zu vermeiden; ebenso sind zur Virulenzprüfung am geeignetsten flüssige Serum- und Blutkulturen.

Beim Menschen ist der Pneumokokkus der häufigste Erreger der **akuten genuinen Lobärpneumonie**. Er wird hier in ungefähr 80—90% der Fälle, meist in Reinkultur, gefunden, sodaß an seiner ätiologischen Bedeutung für diese Krankheit nicht zu zweifeln ist; seltener findet er sich mit anderen Bakterien vermischt (Misch- und Sekundärinfektionen). Am zahlreichsten lassen sich die Pneumokokken in den frisch entzündlichen Gewebspartien nachweisen, sie sind hier auch fast durchweg in typischer Form angeordnet und mit schönen Kapseln versehen, während sie an anderen Stellen, wo der Entzündungsprozeß schon älter ist, in viel geringerer Anzahl und weniger typisch anzutreffen sind oder überhaupt völlig vermißt werden.

Pneumokokkeninfektionen beim Menschen.
Lobärpneumonien.

Über die Entstehungsweise der primären genuinen Pneumonie gehen die Ansichten in verschiedenen Punkten noch auseinander. Von einigen Forschern wird angenommen, daß die Erreger sich zunächst im Blut ansiedeln und von dort aus erst die Lunge infizieren. Andere Autoren sind der Ansicht, daß zunächst die bronchialen Lymphdrüsen der Sitz der Infektion sind, und daß sich die Entzündung der Lunge erst an die Erkrankung der Drüsen anschließt.

Die am meisten verbreitete und auch am sichersten durch das Tierexperiment gestützte Anschauung geht dahin, daß der Pneumokokkus durch die Atemluft in die Lunge eindringt, daß er bis in die feinsten Bronchiolen und in die Alveolen aspiriert wird und sich dort unter besonderen Umständen ansiedelt und vermehrt. Nun sind Pneumokokken auch bei Gesunden in den oberen Luftwegen als konstante Bewohner nicht selten gefunden worden. Es bedarf also zum Zustandekommen der Infektion besonderer Umstände, die wir unter dem Begriff der Disposition zusammenfassen. Abgesehen von der Menge und der Virulenz der inhalierten Erreger spielt hier zweifellos die Widerstandsfähigkeit des Gewebes und die allgemeine Resistenz des Organismus, die einen Teil der natürlichen Immunität darstellt, eine große Rolle. Wenn durch eine Erkältung, die seit altersher als die Hauptentstehungsursache der Pneumonie gilt, oder beispielsweise durch ein Trauma das Lungengewebe besonders geschädigt ist, versagt die ihm unter natürlichen Verhältnissen innewohnende bakterizide Kraft, und der Vermehrung und entzündungserregenden Wirkung der Pneumokokken ist Tür und Tor geöffnet.

Von den Alveolen und dem interstitiellen Lungengewebe aus dringen die Pneumokokken weiter vor, und die Entzündung dehnt sich so weit aus, als es ihr die anatomische Beschaffenheit der Lunge ermöglicht; es wird also meist der ganze Lungenlappen, in dessen Bereich die Eintrittspforte der Erreger lag, ergriffen. Durch die Lymphgefäße wird auch die Pleura infiziert, und ebenso werden die Keime in die bronchialen Lymphdrüsen verschleppt. Von letzteren aus dringen die Erreger vielfach ins Blut. In schweren Fällen lassen sich fast immer, sofern nur das richtige Stadium der Krankheit gewählt und eine geeignete Untersuchungsmethodik angewendet wird, Pneumokokken im Blut nachweisen, ein Befund, der prognostisch absolut nicht immer von schlechter Bedeutung zu sein braucht. Diese Bakteriämie erklärt auch die wiederholt nach akuten Lungenentzündungen erhobenen Pneumokokkenbefunde in den verschiedensten Sekreten (Galle, Harn, Milch etc.) von Organen, die infolge der embolischen bzw. metastatischen Ansiedlung

der Kokken in kleinsten Gefäßen und Kapillaren (in der Niere vorwiegend in den Glomeruli) infiziert sind, und ebenso die später zu besprechenden, im Gefolge von Pneumonien auftretenden Pneumokokkeninfektionen anderer Organe.

*Atypische
und Lobulär-
pneumonien.*

Bei den „**atypischen Pneumonien**“, welche die Kliniker von der typischen genuineen Lobärpneumonie abzugrenzen geneigt sind, wird der Pneumokokkus ebenfalls häufig in Reinkultur angetroffen. Man muß annehmen, daß hier besondere Eigentümlichkeiten, die in der Virulenz und der Lebensenergie des Erregers einerseits und in der Reaktionsfähigkeit des infizierten Organismus andererseits begründet sind, für den klinischen Verlauf entscheidend sind. Das genauere Studium der aus solchen Fällen gezüchteten Pneumokokkenstämme ergibt denn auch oft in morphologischer, kultureller und tierpathogener Hinsicht Verhältnisse, die von dem typischen Verhalten abweichen.

Ähnliches gilt für die **Lobulärpneumonien**. Hier handelt es sich außerdem meist um Mischinfektionen mit Streptokokken oder Staphylokokken, seltener mit Influenza-, Diphtherie-, Friedländer-Bazillen, mit dem *Micrococcus catarrhalis* oder mit Colibakterien.

*Entzündungen
in
anderen
Organen.*

Von den durch Pneumokokkeninfektion bedingten **Komplikationen der Pneumonie** ist in erster Linie die Pleuritis zu nennen. Der Nachweis der Pneumokokken gelingt leicht in frühen Stadien der Krankheit, wenn das Exsudat rein fibrinös oder serös-fibrinös ist. Wenn der Entzündungsprozeß einige Zeit besteht, und in solchen Fällen, in denen der Brustfellerguß von vornherein fibrinös-eitrig oder rein eitrig ist, werden neben Pneumokokken meist Strepto- und Staphylokokken oder aber die letztgenannten Bakterien allein gefunden, sodaß man annehmen muß, daß die Pneumokokken durch sie verdrängt wurden. Pleuritiden, die ausschließlich durch Pneumokokken hervorgerufen sind, haben die Tendenz, sich bald völlig zurückzubilden, während die Anwesenheit von Eitererregern den Prozeß meist ungünstig beeinflußt und zur Ansammlung größerer Eitermengen in der Pleurahöhle (Empyem) führt.

Die im Verlauf der genuineen Lobärpneumonie nicht selten entstehende Endokarditis wird ebenfalls durch den Pneumokokkus hervorgerufen. Wir besprachen bereits, daß dieser häufig im zirkulierenden Blute anzutreffen ist; die Infektion der Herzinnenhaut ist also nicht schwer zu erklären. Der Nachweis der Erreger in den endokarditischen Produkten ist durch das Kulturverfahren wiederholt erbracht worden; man sieht auch in Schnitten durch die entzündlichen Auflagerungen und die Klappen typisch gelagerte Pneumokokken in großen Mengen. Gewöhnlich sind Nekrosen und sekundär erhebliche Verdickungen am Rande der befallenen Herzklappen die Folge der Infektion.

Weiterhin kommen Entzündungen der Nebenhöhlen der Nase und der Paukenhöhle im Verlaufe von Pneumonien vor, die ebenfalls durch den Pneumokokkus allein oder aber durch Mischinfektion hervorgerufen werden. Das gleiche gilt für die Fälle von Meningitis, Nephritis, Arthritis, Perikarditis, Peritonitis, Osteomyelitis, Orchitis, für die Erkrankungen des inneren Auges usw. Man ersieht aus dieser Aufzählung, daß es kaum ein Körperorgan gibt, in dem der Pneumokokkus nicht entzündungserregend wirken kann. Er zeigt auch hierin seine nahe Verwandtschaft zu den Streptokokken, deren vielseitige pathogene Eigenschaften wir im vorigen Kapitel kennen gelernt haben.

Auch ohne daß eine primäre Pneumokokkeninfektion der Lungen vorliegt, können **Pneumokokken bei Entzündungen in den verschiedensten Körperorganen** gefunden werden. Vielfach handelt es sich hier allerdings um Mischinfektionen, häufig aber trifft man die Pneumokokken auch in Reinkultur oder in manchen Fällen zwar neben anderen Bakterien, aber in solchen Mengen, daß an ihrer ätiologischen Bedeutung für die Entzündungserscheinungen nicht gezweifelt werden kann. Am häufigsten ist der Pneumokokkus als primärer, selbständiger Entzündungserreger bei Otitis media, Bronchitis, Pleuritis, Peritonitis, Meningitis, Endokarditis und Perikarditis festgestellt worden, aber auch primäre, durch Pneumokokken hervorgerufene Orchitiden, Prostatitiden, Rhinitiden, Tonsillitiden, Strumitiden, Zystitiden, Enteritiden, Salpingitiden kommen vor.

Meningitis wird besonders häufig bei solchen Pneumoniefällen beobachtet, bei denen bereits eine Endokarditiskomplikation bestand. Man könnte daraus schließen, daß die Verschleppung kleiner, von den Klappenwucherungen stammender infektiöser Emboli die Ursache der Meningenerkrankung sei. Oft ist jedoch die Me-

ningitis auch durch einen auf dem Wege der Lymphbahnen von der Paukenhöhle oder den Nebenhöhlen der Nase aus fortschreitenden Prozeß zustande gekommen.

Eine besondere Bedeutung kommt den durch Pneumokokken verursachten Bindehautkatarrhen zu. Die Pneumokokkenkonjunktivitis bietet in sporadischen Fällen mitunter das Bild einer schweren krupösen Entzündung. Häufig tritt sie epidemisch auf in Form gutartiger katarrhalischer Entzündungen, von denen meist Kinder oder jugendliche Personen befallen werden. Man beobachtet bei derartigen Epidemien, daß die Konjunktivitis sich an einen Schnupfen anschließt, einseitig beginnt und nach Erreichung des Höhestadiums, in dem Konjunktivalblutungen und stärkere Lidschwellungen auftreten, in ihren Erscheinungen kritisch abfällt. Die Hornhaut bleibt trotz der oft schweren Erscheinungen meist unverändert. Die Entstehung dieser Epidemien, die namentlich im Frühjahr auftreten, muß man sich wohl so vorstellen, daß durch uns bisher unbekannte Faktoren, vielleicht infolge von Erkältungen, die normalerweise in der Nase und auf der Konjunktiva vorkommenden Pneumokokken einen besonderen Virulenzgrad erreichen und nun zu Schnupfen und Bindehautkatarrh führen. Bei der Verbreitung spielt dann wohl der Kontakt die ausschlaggebende Rolle.

Auch bei Hornhauterkrankungen kommt der Pneumokokkus als Entzündungserreger vor. Er wird bei der gewöhnlichen eitrigen Keratitis, noch häufiger aber bei *Ulcus serpens corneae* gefunden, und zwar meist in Reinkultur.

Die bakteriologische Diagnose der Pneumokokken-Krankheiten bietet in der Regel keine großen Schwierigkeiten. In der Mehrzahl der Fälle wird man bei frischen Fällen krupöser Pneumonie in Ausstrichpräparaten aus dem Sputum, die mit Gentianaviolett, verdünntem Karbolfuchsin oder nach dem Gramschen Verfahren gefärbt werden, große Mengen typisch gelagerter und mit deutlichen Kapseln versehener Diplokokken finden. Wo eine genügend sichere Diagnose nach dem gefärbten Präparat nicht möglich erscheint, empfiehlt sich die Anstellung des Tierversuches. Man bringt Mäusen eine kleine Menge Sputum in eine Hauttasche oder injiziert subkutan eine in Bouillon aufgeschwemmte Sputumflocke und wird, falls Pneumokokken vorhanden waren, die Tiere meist nach 36—48 Stunden septikämisch zugrunde gehen sehen.

Diagnose.

Der kulturelle Nachweis der Erreger aus Sputum, Eiter, Konjunktivalsekret usw. gelingt am sichersten durch Aussaat auf Platten von Blut-, Serum- oder Aszitesagar. Blut wird derart untersucht, daß man größere Mengen (mehrere Kubikzentimeter) in Kölbchen mit Serum- oder Aszitesbouillon verbringt und nach 12—24stündiger Anreicherung aus dieser Aussaaten auf Serum- oder Agarplatten anlegt. Nach Wiens hat sich zur Vorkultur Dextrose-Peptonwasser (gewöhnliches 10proz., leicht alkalisches Peptonwasser mit 1% Dextrose) besonders bewährt, das zu 10 ccm in Reagenzgläser abgefüllt und mit 1 ccm Venenblut vermischet werden soll. Die Röhrchen sind während der 24stündigen Bebrütung öfters durchzuschütteln; aus ihrem Sediment sind Plattenaussaaten anzulegen.

Die Differenzierung des Pneumokokkus von gewissen nahestehenden Bakterienarten, z. B. von den Streptokokken, die im Tierkörper Kapseln bilden und in Bouillon Trübung und Bildung kurzer Ketten zeigen, ferner von bestimmten Diplokokken, wie sie in der Mund- und Rachenhöhle des Menschen vorkommen, ist, wie aus dem Vorhergehenden sich ergibt, nicht immer leicht, sobald es sich um atypische, namentlich für Tiere avirulente Stämme handelt. Die Unfähigkeit, auf der Blutplatte Hämolyse zu bilden, auf Gelatine bei Zimmertemperatur zu wachsen, ferner das Verhalten gegenüber den

gallensauren Salzen ist dann besonders wichtig für die Identifizierung avirulenter Kulturen. Für virulente Kulturen ist die Erzeugung teigiger Schwellungen am Kaninchenohr und die Beeinflussung durch spezifisches Serum charakteristisch. *Torikata* wies in *Kolles* Institut nach, daß die Thermopräzipitation nach *Ascoli* mit hochwertigem Pneumokokkenserum ein brauchbares Verfahren zur Identifizierung von echten Pneumokokken ist.

Immunität.

Natürliche Immunität gegen Pneumokokken weisen Hühner und Tauben auf, und zwar eine, wie es scheint, absolute. Da sich durch Pyramidon diese Unempfindlichkeit beseitigen läßt, liegt es nahe, als ihre Ursache die hohe physiologische Körpertemperatur der genannten Tierarten zu betrachten. Von den Hühnern und Tauben führt eine Skala über die Tiere von mittlerer und geringer Empfänglichkeit (Meerschweinchen, Hunde, Schafe, Pferde) zu den hochempfänglichen Tierarten Maus und Kaninchen. Aber selbst die letzteren weisen gegenüber bestimmten Stämmen häufig eine starke Immunität auf. Auch der Mensch besitzt meistens eine geringe Empfänglichkeit für Pneumokokken, ja häufig sogar absolute Immunität gegenüber den in seiner Mund- oder Rachenhöhle befindlichen und von außen eingebrungenen hochvirulenten Pneumokokken. Diese relative oder absolute Immunität des Menschen, die wir der natürlichen zuzählen müssen, ist also Schwankungen unterworfen, die wir als wechselnde Disposition bezeichnen. Die Ursache der natürlichen Immunität ist nicht in einem Faktor des Organismus zu suchen, sondern in mehreren.

Durch das Überstehen einer Pneumokokken-Krankheit erwirbt der Mensch gegenüber späteren Infektionen mit dem gleichen Krankheitserreger eine gewisse Immunität. Zwar ist diese keineswegs eine absolute und langdauernde — denn wir sehen Personen, die schwere Pneumonien überstanden haben, nicht selten wiederholt an Lungenentzündung oder auch an anderen, durch den *Diplococcus pneumoniae* hervorgerufenen Infektionen (Meningitis, Endokarditis, Gelenkentzündungen usw.) erkranken —, aber ein gewisser Schutz scheint in der Mehrzahl der Fälle doch für eine bestimmte Zeit zurückzubleiben.

Pneumo-
kokken-
serum.

Bei Tieren kann man durch längere Vorbehandlung mit Pneumokokkenkulturen eine hochgradige Immunität erzielen. Wenn es auch verschiedenen Autoren angeblich geglückt ist, mit abgetöteten oder abgeschwächten Kulturen oder auch mit Kulturfiltraten Kaninchen gegen spätere Infektionen zu immunisieren, so ist die geeignetste Methode für die Herstellung höherer und länger dauernder Immunität doch die Verwendung lebender vollvirulenter Kultur, die zunächst in sehr geringen Mengen, später in vorsichtig gesteigerten Dosen intravenös injiziert wird.

Auf welche Weise wir uns das Wesen der Pneumokokkenimmunität zu erklären haben, darüber sind die Ansichten noch geteilt. Experimentell läßt sich zeigen, daß das Blutserum immunisierter Tiere und ebenso das Serum von Menschen, die schwerere Pneumokokkeninfektionen überstanden haben, immunisierend wirkende Stoffe enthält. Die Bildung dieser Schutzstoffe erfolgt, wie *Wassermann* experimentell feststellte, fast ausschließlich im Knochenmark. Man kann durch Injektion geringer Mengen Rekonvaleszentenserum Kaninchen und Mäuse

nicht nur gegen gleichzeitige Infektion mit solchen Mengen der Diplokokken schützen, die für Kontrolltiere absolut tödlich sind, sondern man kann auch Heileffekte erzielen bei Tieren, die bereits deutliche Zeichen einer Pneumokokkeninfektion zeigen. Auf der Wirkung antitoxischer Stoffe beruht diese Fähigkeit des Pneumokokkenserums nicht, denn wir sahen, daß die Giftstoffe des *Diplococcus pneumoniae* nicht lösliche Sekretionsprodukte, sondern an die Bakterienzelle gebundene Endotoxine sind, und gegen solche werden Antitoxine im Organismus des immunisierten Menschen oder Tieres in großer Menge nicht gebildet. Man muß vielmehr annehmen, daß die Wirkung des Serums eine antibakterielle oder antiinfektiöse ist. Wie *Neufeld* und *Rimpau* zeigten, kommt außerdem ebenso wie im Streptokokkenserum auch im Pneumokokkenserum spezifisch bakteriotrop wirkenden Stoffen zweifellos eine gewisse Bedeutung zu. *Roemer* hat die Phagozytose der Pneumokokken, die bei *Ulcus serpens corneae* gefunden werden, unter dem Einflusse eines Immunserums eingehend *in vitro* und im Tierkörper studiert und hält die Bakteriotropine nicht für den wesentlichsten Faktor des Pneumokokkenserums. Die Spontanphagozytose spielt bei Pneumokokken eine große Rolle.

Ein hochwertiges Pneumokokkenserum, das durch systematische Vorbehandlung von Tieren mit abgetöteten und später mit lebenden virulenten Pneumokokken gewonnen wurde, läßt sich im Tierversuch an Kaninchen oder noch genauer an Mäusen auf seinen Gehalt an Schutzstoffen prüfen. Es genügen von einem solchen Serum Bruchteile eines Milligramms, um eine Maus gegen das 10- oder 100fache der tödlichen Dosis sicher zu schützen. Ein hochwertiges Pneumokokkenserum entfaltet spezifische Schutzwirkung, wenn auch in verschiedenem Grade, gegenüber allen typischen Pneumokokkenstämmen, während es auf gewisse Stämme, die ihrer sonstigen Eigenschaften wegen als echte Pneumokokkenkulturen angesehen werden müssen, keinen Einfluß besitzt. Diese Stämme werden als „immunisatorisch atypisch“ zu bezeichnen sein (*Neufeld*). Da Stämme, die im Sinne *Neufelds* morphologisch oder serologisch atypisch sind, auch als Erreger der Pneumonie vorkommen sollen, wäre es notwendig, therapeutisch zu verwendende Pneumokokkenserum mit typischen und atypischen virulenten Stämmen herzustellen, und zwar womöglich, um die Wirkung auf die verschiedenen Stämme tunlichst gleich zu gestalten, polyvalent, d. h. unter Verwendung einer größeren Anzahl typischer und atypischer Kulturen.

Während verschiedene Autoren auf Grund von Tierversuchen behaupten, daß monovalente Sera weniger wirksam seien als polyvalente, wird von anderen Autoren diese Behauptung sowohl bezüglich der typischen wie der atypischen Kulturen bestritten. Praktisch soll nach *Neufeld* die Schwierigkeit, die Wirkung der Pneumokokkenserum durch Herstellung mit vielen Stämmen zu verbessern, darin begründet sein, daß es verschiedene Gruppen atypischer Pneumokokkenstämmen gibt, die sich immunisatorisch sowohl untereinander wie von allen anderen immunisatorisch typischen Kulturen unterscheiden. Die Mehrzahl der Pneumokokkenstämmen scheint allerdings einer immunisatorisch einheitlichen Gruppe anzugehören, die durch ein hochwertiges monovalentes Serum beeinflußt wird.

Werden homogene Aufschwemmungen des Pneumokokkus in Verdünnungen eines hochwertigen spezifischen Immunserums verteilt, so legen sich die Kokken zu immer länger werdenden, oft viele Hunderte von Gliedern umfassenden Ketten zusammen. Es bilden sich auf diese Weise durch eine besondere Art von Agglutination schließlich dicht verschlungene Knäuel, die in der Flüssigkeit zu Boden sinken. Sät man wenige Keime in ein Pneumokokken-Immunserum, so wachsen die Pneumokokken in Form von langen Ketten zu den gleichen Knäueln und Verbänden aus. Über die Verwertbarkeit dieser Reaktion im Krankenserum gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. *Besançon* und *Griffon* haben bei der krupösen Pneumonie fast regelmäßig einen positiven Ausfall der Reaktion beobachtet, andere hatten bei diesen Untersuchungen sehr oft ungünstige Resultate. Zweifellos kommt bei solchen Prüfungen sehr viel auf die Natur des verwendeten Pneumokokkenstammes an. Die homologen Pneumokokken werden in der Regel weit höher beeinflusst als heterologe Stämme; avirulente Kulturen werden, wie *Neufeld* zeigte, nicht agglutiniert. Das Serum der Patienten erreicht seine höchsten Agglutinationswerte (nach *Neufeld* 1:50, nach *Jehle* sogar 1:320) etwa am 3. oder 4. Krankheitstage. Nach der Krise fällt der Titer sehr schnell ab.

Serum-
therapie.

Ermutigt durch die Heileffekte des Pneumokokkenserums im Tierversuch, haben *G. und F. Klempner*, *Foà* und *Carbone*, *Roemer*, *Neufeld* und *Händel* und andere Autoren auch eine Serumtherapie der menschlichen Pneumokokkenkrankungen empfohlen. Über die Wirksamkeit spezifischen Serums bei der Behandlung der Pneumonie kann ein abschließendes Urteil noch nicht gefällt werden. Von mancher Seite wird jede günstige Wirkung geleugnet, während von verschiedenen Autoren günstige Berichte vorliegen. Bei Fällen reiner Diplokokkenpneumonie tritt nach ein- oder mehrmaliger Injektion angeblich eine schnelle, meist kritische Entfieberung ein, das subjektive Befinden und das schwere Krankheitsbild werden augenfällig gebessert. Auch bei alten Leuten mit bedrohlichen Erscheinungen der Herzschwäche ist verschiedentlich über eine ganz auffallend schnelle Heilung durch die Serumbehandlung berichtet worden. Der Einfluß des Serums soll sich weniger in der Wirkung auf die lokalen Herde, als vielmehr in der Wirkung auf die Allgemeininfektion äußern. Neuere Versuche mit intravenösen Injektionen großer Mengen des Pneumokokkenserums haben einerseits die Unschädlichkeit selbst großer Serumgaben, andererseits die Möglichkeit gezeigt, auf diesem Wege gewisse therapeutische Erfolge zu erzielen. Weitere Erfahrungen werden abzuwarten sein, ehe eine allgemeine Anwendung dieses Serums als klinisch gerechtfertigt gelten kann. Jedenfalls muß die Serumtherapie ganz zu Beginn der Erkrankung eingeleitet werden. Da die atypischen Pneumokokken durch das mit typischen Stämmen hergestellte Serum nicht beeinflusst werden, ist es notwendig, in jedem Falle die Infektion nach dieser Richtung bakteriologisch zu kontrollieren, um die serotherapeutischen Versuche richtig bewerten zu können. In Fällen von Lungenentzündung mit nicht einheitlicher Ätiologie, in denen neben dem Pneumokokkus andere Mikroben (z. B. der *Bacillus Friedländer* oder der *Micrococcus catarrhalis*) eine ursächliche Rolle spielen, versagt das Serum nach übereinstimmendem Urteil ebenso, wie bei käsiger Pneumonie infolge von Tuberkulose. Auch bei Pneumokokkensepsis und

Meningitis ist die intravenöse oder intralumbale Serumanwendung rationell und wird, da sie nicht schädlich sein kann, von mehreren Autoren empfohlen.

Nach *Roemers* Angaben wird bei *Merck* in Darmstadt ein Pneumokokkenserum an verschiedenartigen Tieren (Pferden, Rindern und Schafen) durch langdauernde Vorbehandlung mit zahlreichen, direkt vom Menschen gezüchteten, virulenten Pneumokokkenstämmen gewonnen. Es enthält also möglichst verschiedene Ambozeptoren und ist polyvalent und multi-partial. Das im Berner Seruminstitut hergestellte Serum wurde von *Desguins* bei zahlreichen Fällen von krupöser Pneumonie in großen Dosen mit gutem Erfolge angewandt. Das nach den Angaben von *Neufeld* im Sächsischen Serumwerk hergestellte Serum wird unter Kontrolle des bakteriotropen Index gewonnen und nach diesem bewertet.

Das Pneumokokkenserum von *Roemer* ist auch zur Behandlung des *Ulcus serpens corneae* empfohlen worden. Wenn man Kaninchen oberflächliche Hornhautläsionen beibringt und diese mit virulenten Pneumokokken infiziert, tritt schon nach etwa 14 Stunden eine diffuse Keratitis und im Anschluß an diese eine tödlich verlaufende Pneumokokkenseptikämie ein. Wird solchen Tieren aber 6 Stunden nach der Infektion eine wirksame Dosis eines Pneumokokkenserums subkutan injiziert, bleibt der Infektionsprozeß auf die Kornea beschränkt und heilt unter Hinterlassung einer Trübung ab. Die bisherigen Erfahrungen mit einer derartigen Therapie beim Menschen sind noch zu gering an Zahl, um ein abschließendes Urteil zu ermöglichen. Nach *Roemers* Angabe sollen die Heilerfolge günstig sein. Er sah nach der Injektion genügender Mengen seines Serums beginnende Geschwüre ohne jede Lokalbehandlung schnell zurückgehen und 80% der fortgeschritteneren Fälle heilen, ohne daß es zur Kauterisation kam. Besonders wird die prophylaktische Anwendung des Serums, eventuell kombiniert mit der Injektion abgetöteter Pneumokokkenkulturen, empfohlen, um nach oberflächlichen Hornhautverletzungen die Entwicklung eines *Ulcus serpens corneae* zu verhüten. Andere Kliniker und Augenärzte, so namentlich *Axenfeld*, stehen der therapeutischen Wirksamkeit des Serums skeptischer als *Roemer* gegenüber.

Die **Chemotherapie** der menschlichen Pneumonie ist, da die Wirkungsweise des Serums immerhin eine begrenzte ist, von *Morgenroth* und *Levy* versucht worden, nachdem die Tierversuche von *Morgenroth* eine starke Wirkung von Chinin und seinen Derivaten auf die Pneumokokken *in vivo* ergeben hatten. *Morgenroth* konnte 50% der infizierten Mäuse heilen, wenn er das von ihm wirksam befundene Hydrochininderivat, das Äthylhydrokuprein (Optochin), 6 Stunden nach der Infektion injizierte. Das Medikament besitzt auch, prophylaktisch gegeben, Schutzwirkung gegen die nachfolgende Infektion. *Engwer* konnte bei experimenteller Pneumonie der Meerschweinchen, die durch intrapulmonale Injektion von Pneumokokkenkulturen erzeugt war, durch kombinierte Anwendung von Äthylhydrokuprein und Serum einen großen Prozentsatz der Tiere retten, während die Kontrollen starben. Ob es sich um ein im Sinne *Ehrlichs* parasitotropes und direkt auf die Pneumokokken wirkendes Chemotherapeutikum handelt, dürfte noch durch weitere Untersuchungen zu klären sein.

Chemotherapeutische Versuche.

Über die Wirkung des Optochins beim pneumoniekranken Menschen gehen die Ansichten der Autoren, die es angewandt haben, auseinander. Die einen wollen mit ihm eine Abkürzung des Verlaufes der Lungenentzündung oder eine Besserung des Krankheitsbildes mit erleichterter Krise beobachtet haben, während andere keine besseren Resultate erzielten, als mit der üblichen symptomatischen Therapie (Herztonicis) bzw. mit Serum. Die allgemeine Anwendung des Optochins ist aber durch seine Nebenwirkungen auf den Optikus, die sich in schweren Sehstörungen bis zur Amaurose zeigen, kontraindiziert. Dagegen ist die Wirkung des Mittels bei dem durch Pneumokokken hervorgerufenen Ulcus serpens corneae anscheinend eine zuverlässige und wird deshalb vielfach mit gutem Erfolge angewandt.

Der *Bacillus pneumoniae* Friedländer.

Außer dem *Fränkelschen* Pneumokokkus wird als Erreger der krupösen Pneumonie des Menschen in nicht seltenen Fällen ein zur Gruppe der Kapselbazillen gehöriges Stäbchen gefunden, das nach seinem Entdecker als *Friedländerscher* Pneumoniebazillus bezeichnet wird. Anfangs wurde die ätiologische Bedeutung dieses Mikroorganismus für die Pneumonie von namhaften Autoren angezweifelt oder sogar gänzlich geleugnet, weil er im Vergleich zum Pneumokokkus selten und dann meist auch mit anderen Bakterien vergesellschaftet in den pneumonischen Herden gefunden wurde, aber nach den sorgfältigen Untersuchungen, die wir *Weichselbaum* und anderen Forschern verdanken, herrscht wohl kein Zweifel, daß der *Friedländersche* Bazillus auch allein Lungenentzündungen hervorrufen kann. Meist sind es lobuläre Formen, bei denen er angetroffen wird.

Nach *Weichselbaums* Erfahrungen sieht bei den allein durch den *Bacillus pneumoniae* hervorgerufenen Lungenentzündungen die Schnittfläche der Lunge weniger körnig aus, als bei den Diplokokkenpneumonien. Die von ihr mit dem Messer abstreifbare Flüssigkeit hat eine auffallend viszide oder schleimige Beschaffenheit, die durch das Vorhandensein geradezu enormer Mengen der mit schleimiger Kapsel versehenen Bazillen bedingt ist. Die *Friedländer*-Pneumonien sind prognostisch zum Teil sehr ernste Erkrankungen.

Auch der Pneumoniebazillus kann ebenso wie der *Diplococcus pneumoniae* von dem Orte seiner primären Ansiedlung aus ins Blut übertreten und demnach Septikämie hervorrufen. Diese Tatsache erklärt es auch, daß er mitunter in den Krankheitsprodukten bei Peritonitis, Perikarditis, Otitis media, Meningitis usw. gefunden wird.

Der *Bacillus pneumoniae* ist ein kurzes unbewegliches Stäbchen, an dem keine Geißeln nachweisbar sind. Er nimmt Anilinfarbstoffe leicht auf, bei Anwendung der *Gramschen* Methode entfärbt er sich. Die einzelnen Bazillen können sich aneinander lagern und kurze Fäden bilden. Im Tierkörper sind sie von einer deutlichen Kapsel umgeben. Die Kultivierung gelingt auf allen gebräuchlichen Nährböden. In Gelatine werden runde Kolonien gebildet, die den Nährboden nicht verflüssigen und die Oberfläche knopfartig überragen. Das Wachstum auf den übrigen Nährböden bietet keine besonderen Merkmale. Die Kulturmasse ist meistens fadenziehend. In Traubenzucker-Agar und -Bouillon wird Gas und Säure gebildet. Obwohl Sporenbildung nicht eintritt, halten sich die Kulturen doch verhältnismäßig lange lebensfähig.

Die Pathogenität ist für die meisten Versuchstiere gering, doch lassen sich Mäuse und Meerschweinchen bei Einverleibung genügender Mengen in das Unterhautzellgewebe und in die serösen Höhlen infizieren.

Es kommt dann zu einer Septikämie. Auch durch Inhalation soll eine Infektion der Tiere möglich sein.

Den *Friedländerschen* Pneumoniebazillen sehr nahe verwandt sind **Kapselbazillen**, die von *Abel* in der Nase bei **Ozaenakranken** gefunden und als Erreger dieser Krankheit erklärt worden sind. Auch bei **Rhinosklerom**, einer im Orient vorkommenden, mit Schwellung der äußeren Nase einhergehenden Erkrankung der Nasenschleimhaut, bei der tumorartige Gebilde in den Nasengängen entstehen, sind ähnliche Mikroorganismen gefunden worden. Die Unterschiede des *Bacillus Friedländer*, der *Abelschen* Kapselbazillen und der Rhinosklerombakterien sind, was biologische und kulturelle Kennzeichen betrifft, außerordentlich gering.

Ozaena- und Rhinosklerombazillen.

Literatur.

- Weichselbaum*, *Diplococcus pneumoniae* und andere bei entzündlichen Lungenaffektionen gefundene Bakterien. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1. Aufl., Bd. 3 (1903). — *Pneumokokken-Immunität*. Ebenda, Bd. 4, 1904.
- Neufeld und Händel*, *Pneumokokken*. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 4, 1911.
- Aufrecht*, Die Lungenentzündungen. *Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther.* Wien 1899.
- Finkler*, Die akuten Lungenentzündungen als Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1891.
- C. Friedländer*, *Virchows Archiv*, Bd. 87.
- Günther*, Deutsche med. Wochenschr., 1882.
- Neufeld*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 40, 1902.
- Neufeld und Rimpau*, Mitteilungen über Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 51, 1905.
- Scavo*, Rivista d'igiene, 1894.
- Kruse und Pansini*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 11.
- Germano*, Ebenda, Bd. 26.
- Foà*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 15, 1893.
- Ottolenghi*, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25.
- Weichselbaum*, Med. Jahrbücher. Wien 1886.
- Netter*, Compt. rend. de la soc. biolog., 1889 u. 1890 u. ff.
- Boulay*, Des affections à pneumocoques. Paris 1891.
- A. Fraenkel*, Deutsche med. Wochenschr., 1886.
- Azenfeld*, Berliner klin. Wochenschr., 1896; Münch. med. Wochenschr., 1898.
- G. und F. Klemperer*, Berl. klin. Wochenschr., 1891; Zeitschr. f. klin. Med., 1892.
- Foà und Bordini-Uffreduzzi*, Deutsche med. Wochenschr., 1886.
- Roemer*, Archiv f. Ophthalm., Bd. 54, 1902. — Der gegenwärtige Stand der Pneumokokkenserumtherapie des *Ulcus serpens*. Deutsche med. Wochenschr., 1908.
- Wassermann*, Deutsche med. Wochenschr., 1899.
- Emmerich und Fawitzky*, Münchener med. Wochenschr., 1891.
- Neufeld und Händel*, Über die Entstehung der Krisis bei der Pneumonie und über die Wirkung des Pneumokokken-Immunserums. — Mitteilungen über Vorkommen und Bedeutung atypischer Varietäten des Pneumokokkus. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 34, 1910.
- Eyre und Washbourn*, Lancet, 1899, Vol. 1, 19.
- Radziewsky*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 37.
- Lenhartz*, Die septischen Erkrankungen. *Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther.*, 1899.
- Morgenroth und Kaufmann*, Zur Chemotherapie der experimentellen Pneumokokkeninfektion. Zentralbl. f. Bakt., Referate Bd. 54, Beiheft, 1912.
- Leyden*, Monographie: Pneumonie in „Deutsche Klinik“.
- R. Koch*, Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 1, 1881.

28. VORLESUNG.

Infektionen durch *Bacillus pyocyaneus*.

Geschichtliches.

Als die Ursache einer eigentümlichen, gelegentlich beobachteten Veränderung des Eiters und eitriger Sekrete, nämlich der blauen Verfärbung, wurde von *Gessard* im Jahre 1882 ein besonderer Bazillus festgestellt und wegen seiner Eigenschaft, einen blaugrünen Farbstoff zu produzieren, als *Bacillus pyocyaneus* bezeichnet. Dieser Farbstoff war schon vor der Entdeckung des Bazillus aus blaugrünem Eiter von *Fordos* 1860 isoliert und als *Pyocyanin* bezeichnet worden. 1862 wurde der Bazillus von *Lücke* mikroskopisch gesehen, der auch zuerst die Übertragbarkeit des blauen Eiters von einem Verband auf den anderen feststellte. Die Untersuchungen von *Schimmelbusch*, *Charrin* und *H. Kossel* zeigten, daß dieser Mikroorganismus sich nicht nur in gewissen Sekreten saprophytisch vermehrt, sondern gelegentlich auch beim Menschen, namentlich beim Kinde, infektiöse Eigenschaften entfalten kann. Um die Erforschung der von dem Bazillus erzeugten Gifte und Fermente hat sich besonders *Emmerich* verdient gemacht.

Fig. 108.



Bacillus pyocyaneus.

Bacillus pyocyaneus.
Morphologie
und Biologie.

Der *Bacillus pyocyaneus*

(Fig. 108) ist ein schlankes

Stäbchen von 4—6 μ Länge und 0.5—6 μ Breite. Die Größenverhältnisse in künstlichen Kulturen sind erheblichen Schwankungen unterworfen. Der Bazillus besitzt an einem Ende eine Geißel, mit deren Hilfe er sich lebhaft schlängelnd bewegt. Die Färbung gelingt mit den gewöhnlichen Anilinfarben, nicht aber nach *Gram*. Sporen werden nicht gebildet. Das Wachstum erfolgt am üppigsten bei Luftzutritt, bleibt jedoch auch unter anaëroben Verhältnissen nicht aus, wenn Nitrate, aus denen der Bazillus den Sauerstoff entnimmt, in den Nährböden enthalten sind. Die Wachstumstemperatur liegt zwischen 20 und 37°C. In Gelatine bilden sich runde weiße Kolonien, in deren Umgebung die Gelatine verflüssigt wird und zugleich eine intensiv grüne, fluoreszierende Farbe annimmt. Ein üppiges Wachs-

tum wird auf Agar-Agar erzielt. Es entsteht ein dicker grauer Bakterienrasen, von dem ein lebhaft fluoreszierendes, den ganzen Agar durchdringendes Pigment gebildet wird (Taf. 35, Fig. 1). Nach *Baerthlein* und *Nyberg* kommen auf der Agaroberfläche zwei Typen von Kolonien vor, die durch Mutation entstehen, glattrandige, feuchte, durchscheinende und trübe, trockne Kolonien, die zackige Ränder haben. Auch in Bouillon findet ein starkes Wachstum statt, namentlich in den oberen Schichten, in denen eine dicke Kahlhaut entsteht. Das Pigment ist bei Bouillonkulturen, die nicht geschüttelt sind, in den oberen Schichten unterhalb dieser Kahlhaut in Form eines Ringes angehäuft. Die Bouillonkulturen, in denen kein Indol gebildet wird, nehmen nach einiger Zeit eine intensiv alkalische Reaktion an. Hand in Hand damit fängt das Wachstum an aufzuhören, wobei eine allmähliche Aufhellung der durch die Bazillen getrühten Nährmedien erfolgt. Diese Erscheinung steht mit der Bildung der noch zu besprechenden zellauflösenden Fermente im Zusammenhang. Der Bazillus wächst auch auf der Kartoffel unter Bildung eines Pigmentes. Milch wird zur Gerinnung gebracht, dann wieder gelöst, und nimmt eine gelb-grünliche Farbe an. In älteren Kulturen weist der Bazillus viele Degenerationsformen auf.

Die genauere Untersuchung des von dem *Bacillus pyocyaneus* nur bei Sauerstoffzutritt erzeugten Pigmentes hat ergeben, daß zwei voneinander verschiedene Farbstoffe gebildet werden. Charakteristisch für den Bazillus ist die Erzeugung des Pyocyanins, das nach Art eines Sekretes von den Bazillen abgeschieden wird, nicht aber im Innern der Bakterienzellen enthalten ist. Dieses läßt sich aus den Kulturen durch Chloroform extrahieren und in blauen Nadeln kristallinisch rein darstellen. Das Pyocyanin kommt auch als Leukobase vor, und zwar dann, wenn nicht genügend Sauerstoff zur Oxydation vorhanden ist. Werden Kulturen oder Eitermassen, in denen die Leukobase des Pyocyanins enthalten ist, der atmosphärischen Luft ausgesetzt, so erfolgt oft in kurzer Zeit der Eintritt der typisch blaugrünen Färbung. Nach *Ledderhose* ist das Pyocyanin eine dem Anthracen verwandte aromatische Verbindung von der Formel $C_{14}H_4N_2O$. Neben dem Pyocyanin ist ein zweiter wasserlöslicher, in Chloroform dagegen unlöslicher Farbstoff von grüner Nuancierung, das Fluorescein, in den Kulturen vorhanden. Dieser letztgenannte Farbstoff kommt in vielen fluoreszierenden Bakterienkulturen vor und ist daher nicht, wie das Pyocyanin, für diese Bakterienart charakteristisch.

Pigment-
bildung.

Von den vom *Bacillus pyocyaneus* gebildeten Fermenten ist bereits das Gelatine verflüssigende erwähnt. Beachtung verdient weiterhin ein zweites von ihm erzeugtes Ferment, nämlich das auf Eiweiß und Fibrin wirkende. In alten eingedampften Bouillonkulturen läßt sich ferner ein filtrierbares Ferment nachweisen, das von *Emmerich* und *Löw* als Pyozyanase bezeichnet wird. Es ist sehr hitzebeständig und wird selbst nach mehrstündiger Erwärmung in flüssigem Zustande auf 100° in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Diese Beobachtung würde sehr gegen die Annahme sprechen, daß die Pyozyanase ein echtes Ferment wäre. Die Fermentnatur ist auch von mehreren Seiten bestritten worden. Von *Raubitschek* und *Russ* wird die bakterizide Wirkung der Pyozyanase auf das Vorhandensein von Lipoiden zurückgeführt. Der Vollständigkeit halber wäre noch ein fettspaltendes Enzym zu erwähnen, das *Neuberg* und *Reicher* in der eingedickten Kulturflüssigkeit des *Bacillus pyocyaneus* nachgewiesen haben. Säure- und Gasbildung ist beim Wachstum dieses Bazillus in allen Nährmedien gering.

Ferment-
wirkung.

Besonderes Interesse hat die antagonistische Wirkung erregt, die der *Bacillus pyocyaneus* gegenüber Milzbrandbazillen und auch gegenüber einer Reihe anderer Bakterien äußert. Versuche, diesen Antagonismus therapeutisch auszunutzen, wurden im Tierversuch bei künstlicher Infektion zum Teil mit gutem Erfolg ausgeführt. Als man beobachtete, daß auch Staphylokokken und Streptokokken in flüssigen Kulturen bei gemeinsamer Züchtung mit *Pyocyaneus* durch die Toxine des letzteren unterdrückt werden, lag der Gedanke nahe, diese hemmende Wirkung des *Bac. pyocyaneus* gegenüber den pyogenen Kokken praktisch in Anwendung zu bringen. Derartige Versuche, eitrige Prozesse durch *Pyocyaneus*extrakt zu beeinflussen, sind wohl zuerst von *Honl* angestellt worden.

*Gewinnung
und An-
wendung der
Pyozyanase
in der
Praxis.*

Praktische Bedeutung gewann diese Therapie mit Pyozyaneusextrakten jedoch erst, als *Emmerich* und *Löw* eine neue Darstellungsmethode der von ihnen **Pyozyanase** genannten wirksamen Bakterienextrakte beschrieben. Das nach ihren Angaben hergestellte Präparat unterscheidet sich wesentlich von den früher auf andere Weise erhaltenen Extrakten. Während letztere meist nach Analogie des Alt-Tuberkulins durch Erhitzen der bakterienhaltigen Flüssigkeiten gewonnen sind, ein Verfahren, durch das natürlich die hitzeempfindlichen Fermente geschädigt wurden, enthält die Pyozyanase unverändert sämtliche Enzyme der Bakterien, kann also auch eine wesentlich vielseitigere Wirksamkeit entfalten.

Die Pyozyanase wird im großen im Sächsischen Serumwerk in Dresden hergestellt (Fig. 109 und 110). Pyozyaneuskulturen werden in einer Nährflüssigkeit

Fig. 109.



Herstellung der Pyozyanase. Brutraum für Massenkulturen.

3–4 Wochen lang unter wiederholtem Umschütteln bebrütet, bis die anfänglich sich reichlich bildenden Oberflächenhäute zu Boden gefallen und größtenteils aufgelöst sind. Durch Zusatz von Chloroform oder Toluol werden die noch überlebenden Pyozyaneuskeime abgetötet und die tiefblaugrüne, noch etwas schleimige Flüssigkeit einige Tage der Selbstverdauung überlassen und schließlich filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum bei 20 bis 22° auf $\frac{1}{10}$ seines Volumens eingedickt und auf Sterilität geprüft. Der Filtration folgt noch eine Prüfung auf Unschädlichkeit und auf proteolytische und bakterizide Wirksamkeit. Die Pyozyanase entfaltet nach den Untersuchungen von *Emmerich* und *Löw*, die auch von anderer Seite bestätigt sind, ausgesprochene bakterizide Wirkungen gegenüber einer Reihe von Krankheitserregern, wie Milzbrand- und Diphtheriebazillen, Choleravibrionen, Staphylo- und Streptokokken, Meningo-, Pneumo- und Gonokokken und gegen den *Micrococcus catarrhalis*. Man hat deshalb diese Eigenschaft und besonders auch die proteolytische

Kraft der Pyozyanase therapeutisch verwendet zur Bekämpfung von Infektionen, die einer lokalen Behandlung zugänglich sind, so z. B. von Schleimhautinfektionen (Anginen, Diphtherie), gewisser Erkrankungen des Urogenitalapparates und flächenhafter Krankheitsprozesse der äußeren Haut. Die auf den diphtherischen Krankheitsherd aufgetragene Pyozyanase soll die Diphtheriebazillen zur Auflösung bringen und durch diese direkte bakterizide Wirkung die durch das Diphtherieserum herbeigeführte Heilung der Diphtherie unterstützen oder beschleunigen. Durch die Auflösung der Membranen, des Fibrins, der Leukozyten etc. mit Hilfe der proteolytischen Fermente erleichtert die Pyozyanase in der Tat den Erfolg. In gleicher Weise trägt sie zur Verflüssigung und Beseitigung von Sekreten, Sputum etc. bei.

Eine erhebliche Tiefenwirkung ist indessen von der Pyozyanase ebensowenig zu erwarten, wie sie bisher bei irgend einem anderen, auf die Haut und Schleimhaut gebrachten derartigen Mittel beobachtet ist. Deshalb kann die Pyozyanase, deren günstige Wirkung auf den lokalen Krankheitsprozeß von zahlreichen Klinikern anerkannt worden ist, die spezifisch-ätiologische Therapie der Diphtherie mit antitoxischem Serum nicht etwa ersetzen, sondern nur zur Unterstützung der lokalen Behandlung herangezogen werden. Die Ursache der Wirksamkeit der Pyozyaneusextrakte muß auf jeden Fall in dem Ineinandergreifen der verschiedenen enzymatischen

Funktionen gesehen werden, wobei das bakterizide Agens zunächst die eingedrungenen Mikroorganismen abtötet und die so vorbereiteten Bakterien einer Auflösung durch die proteolytischen Fermente zugänglich macht.

Der *Bacillus pyocyaneus* hat für verschiedene Tierarten infektiöse Eigenschaften, so für Kaninchen, Mäuse und Ziegen. Das empfänglichste Versuchstier ist indessen das Meerschweinchen. Es gelingt fast stets, durch Injektion von Bruchteilen einer Öse Kulturmasse bei intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung eine tödlich verlaufende Infektion mit massenhafter Vermehrung der Bakterien (Taf. 35, Fig. 2) herbeizuführen. Die Virulenz der verschiedenen Kulturen ist natürlich gewissen Schwankungen unterworfen, was sich durch intraperitoneale Injektion leicht feststellen läßt. Nach subkutaner Infektion entwickelt sich bei Meerschweinchen, wenn der Tod nicht innerhalb von 2—3 Tagen erfolgt, oft ein chronisches Krankheitsbild. Zunächst

Tierpathogenität der Pyocyaneusbazillen.

Fig. 110.



Herstellung der Pyozyanase. Einengung im Vakuum.

bildet sich ein Filtrat im Unterhautzellgewebe und im Anschluß daran eine Nekrose der Haut mit Geschwürsbildung. In diesen Fällen tritt der Tod der Tiere oft erst nach Wochen infolge Marasmus ein. Kaninchen und Ziegen sind am besten intravenös zu infizieren und sterben unter dem Bilde der Pyocyaneussepsis.

Die pathogene Wirkung des *Bacillus pyocyaneus* beruht nicht nur auf dem Freiwerden von Endotoxinen beim Zugrundegehen der Bazillen im Tierkörper, sondern ist mitbedingt durch ein echtes lösliches Gift; denn während die Agarkulturen der Bazillen nur wenig toxisch sind, enthalten Bouillonkulturen, die einige Wochen gewachsen sind, ein außerordentlich stark wirkendes Toxin, das sich filtrieren läßt. Filtrate solcher Kulturen töten nach intraperitonealer Injektion Meerschweinchen in der Dosis von 0.03—0.3 ccm je nach dem Giftbildungsvermögen der benutzten Stämme in etwa 10—12 Stunden. Da ein lösliches Toxin auch schon in jüngeren Kulturen nachweisbar ist, ist es wohl weniger durch Auslaugung der Bazillen, als durch echte Sekretion entstanden.

Die blutkörperchenlösende Wirkung der Pyozyaneuskulturen ist nach den Ergebnissen neuerer Untersuchungen nicht auf spezifische Hämolytine, sondern auf den starken Alkaligehalt alter Kulturen zurückzuführen.

Pyozyaneus-
infektionen
des
Menschen.

Die **pathogene Bedeutung des *Bacillus pyocyaneus* für den Menschen** wurde von den älteren Autoren sehr gering bewertet. Sie faßten den Bazillus als einen Keim auf, der im Wundeiter und in eitrigen Sekreten (z. B. des Rachens, der Highmorshöhle usw.) sich zwar vermehren kann, aber außer lokalen Wirkungen und geringfügigen Schädigungen des Organismus durch seine Giftproduktion, namentlich wenn Eiter unter Druck steht, keine eigentlichen infektiösen Eigenschaften entfaltet. In den tödlich verlaufenden Fällen von Wundinfektionen, wo der Bazillus zusammen mit Streptokokken und Staphylokokken in den inneren Organen gefunden wird, liegt in der Tat häufig ein agonales Eindringen des sehr beweglichen Mikroorganismus von den infizierten Wunden aus vor. Nach den neueren Untersuchungen von *Lenhartz, Canon, Soltmann, de la Camp, E. Fraenkel* u. a. kann aber dem *Bacillus pyocyaneus* auch die Fähigkeit, infektiöse Prozesse hervorzurufen, nicht abgesprochen werden. Es handelt sich allerdings in den meisten Fällen, wo ein wirkliches Eindringen in das Körpergewebe beobachtet wurde, um atrophische Säuglinge oder jedenfalls um schlecht genährte, durch andere Krankheiten geschwächte jugendliche Individuen im zartesten Alter. Die Eintrittspforte für den Bazillus scheinen bei diesen heruntergekommenen Kindern außer dem Darmkanal namentlich die Nasenrachenhöhle und das Mittelohr zu sein. Für sich allein oder zusammen mit anderen Bakterien erzeugt und unterhält der Bazillus bei Kindern einen eitrigen Prozeß des Mittelohrs, der, wie die von *H. Kossel, Voss, Fraenkel* u. a. beschriebenen Fälle zeigen, häufig zum Ausgangspunkt einer septischen Allgemeininfektion durch den *Bacillus pyocyaneus* wird. Bei Neugeborenen gehen Pyozyaneusinfektionen nicht selten auch von der Nabelwunde aus.

Bei Erwachsenen gelingt der einwandfreie Nachweis für die infektiöse Eigenschaft des *Bacillus pyocyaneus* viel seltener. Als lokale Pyozyaneuserkrankung sei die als *Ekthyma gangraenosum* bezeichnete Hautaffektion erwähnt.

Die Allgemeininfektionen mit *Pyozyaneus* kommen fast nur bei ganz geschwächten Individuen, namentlich atrophischen Kindern, häufig mit anderen Infektionen vergesellschaftet, vor und verlaufen in der Regel akut. Die Pyozyaneussepsis führt meist in wenigen Tagen zum Tode. Das schwere Krankheitsbild ist durch stark remittierendes hohes Fieber, Zerebralerscheinungen, Petechien, Durchfälle und eigentümliche hämorrhagisch-pustulöse Exantheme charakterisiert. In den Pusteln oder Blasen des letzteren lassen sich die Pyozyaneusbazillen unschwer kulturell nachweisen. Chronisch verlaufende Pyozyaneusinfektionen werden nur selten beobachtet, haben aber gleichfalls eine ernste Prognose.

Pathologisch-anatomisch finden sich bei Pyozyaneus-Allgemeininfektion nach den Untersuchungen *E. Fraenkels* multiple Nekrosen und Hämorrhagien in den verschiedensten Organen, namentlich in Haut, Rachen- und Mundschleimhaut, Magenschleimhaut, Nieren und Lungen. Die Ursache dieser Veränderungen sieht *Fraenkel* in der für diese Infektion charakteristischen Ansiedlung der Bazillen in den Wandungen der die Krankheitsherde versorgenden Blutgefäße und in der dadurch veranlaßten lokalen, durch toxische Einflüsse gesteigerten Ernährungsstörung.

Der *Pyozyaneusbazillus* wird vielfach in den Dejekten, im Darmkanal und zuweilen auch in der Mund- und Nasenhöhle des gesunden Menschen gefunden. Sehr häufig ist er im Darm der Tiere enthalten und gelangt mit dem Kot in viele offene Wasserläufe, in denen er sich nicht nur, trotzdem er keine Sporen bildet, lange halten, sondern auch vermehren kann. Bei dieser weiten Verbreitung des Keims ist es nicht zu verwundern, daß er relativ häufig sich überall da im menschlichen und tierischen Organismus findet, wo Gelegenheit zum Eindringen und Ansiedeln von bakteriellen Keimen gegeben ist. Wunden, in denen der *Bacillus pyocyaneus* wuchert, zeigen starke Sekretion. In der vorantiseptischen Zeit wurde er in den Operationssälen von Wunde zu Wunde verschleppt, sodaß oft alle Wunden eines Krankenhauses blaugrünen Eiter absonderten. Da der Bazillus aber auch gegen Austrocknung widerstandsfähig ist, wird er nicht selten mit dem Staub auch in den Respirationstraktus und seine Nebenhöhlen eingebracht und kann sich bei katarrhalischen Zuständen, diese komplizierend, dauernd, namentlich in den Nebenhöhlen der Nase, ansiedeln.

Die Studien über die künstliche Immunisierung mit dem *Bacillus pyocyaneus*, die *v. Wassermann* systematisch durchführte, haben theoretisch interessante Ergebnisse gehabt. Es gelingt nämlich, bei Tieren durch Injektion steigender Dosen von Bouillonkulturen, in denen Bakterienleiber und sezernierte Gifte enthalten sind, ein Serum mit bakteriziden, agglutinierenden und antitoxischen Eigenschaften zu erzeugen. Durch Immunisierung von Tieren mit Bakterienleibern allein, wie sie in Agarkulturen enthalten sind, läßt sich dagegen, wie *v. Wassermann* zeigte, nur ein bakterizides, nicht dagegen ein antitoxisches Serum erzeugen. Die aktive Immunisierung gegen die Infektion mit virulenten Bazillen gelingt bei Meerschweinchen und Kaninchen, in deren Körper sich der *Bacillus pyocyaneus*, namentlich bei intraperitonealer Einverleibung genügender Mengen, zu vermehren vermag, außerordentlich leicht. Eine praktische Bedeutung kommt aber weder der aktiven, noch der passiven Immunität zu.

Immunitätsstudien.

Das Serum von Menschen, die an *Pyozyaneusinfektion* leiden, weist oft einen hohen Gehalt an Agglutininen gegenüber dem homologen Stamm auf. Agglutinationswerte von mehr als 1 : 70 sprechen für *Pyozyaneusinfektion* (*Eisenberg*).

Literatur.

- Wassermann*, *Bacillus pyocyaneus*. *Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*. 1. Aufl., Bd. 3, 1903.
Heller u. Lepère, *Bacillus pyocyaneus*. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
Gessard, *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*. Paris, t. 94. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890 und 1891.
Jakowski, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.*, Bd. 15, 1893.
Schimmelbusch, Volkemanns Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 62, Leipzig 1893.
Charrin, *La maladie pyocyaneque*. Paris 1889.
Kossel, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.*, Bd. 16.
Wassermann, Ebenda, Bd. 22.
Ledderhose, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, Bd. 28, 1888.
Emmerich u. Löw, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.*, Bd. 31 u. 36.
Escherich, *Zentralbl. f. Bakt.*, 1899.
Eisenberg, Ebenda, 1903.
Zucker, *Zur lokalen Behandlung der Diphtherie mit Pyozyanase*. *Arch. f. Kinderheilkunde*, Bd. 44.
Jehle, *Meningokokken und Pyozyanase*. *Wiener klin. Wochenschr.*, 1907.

- Biedert*, Mikrokokkeninfluenza und Pyozyanase. Berliner klin. Wochenschr., 1907.
- Pröhl*, Desinfektion des Nasenrachenraumes mit Pyozyanase. Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1909.
- Trautmann*, Behandlung der Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen mit Pyozyanase. Münchener med. Wochenschr., 1909.
- Perkowsky*, Therapie von Zervikalkatarren und Vaginitiden mit Pyozyaneus(toxin)-protein. Čaposis lékařů českých, 68/77.
- Voss*, Der *Bac. pyocyaneus* im Ohr. Veröffentl. aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 33, Berlin, A. Hirschwald, 1906.
- Rolly*, Pyozyaneussepsis bei Erwachsenen. Münchener med. Wochenschr., 1906.
- E. Fraenkel*, Weitere Untersuchungen über die Menschenpathogenität des *Bac. pyocyaneus*. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 84, 1917.
- Jochmann*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin, J. Springer, 1914.
- Baerthlein*, Untersuchungen über Mutationserscheinungen bei Bakterien. Zentralbl. f. Bakt. Referate, Bd. 54, Beiheft, 1912.
- Nyberg*, Über die Kolonien der lophotrichen Stäbchenbakterien. Helsingfors 1912.
-

29. VORLESUNG.

Tetanus.

*Geschicht-
liches.*

Wenn wir auch den Wundstarrkrampf (Tetanus) nicht in dem gleichen Maße wie die zum Ausbruch mörderischer Epidemien führenden Volksseuchen, Pocken, Typhus, Pest usw., in den ältesten Dokumenten der Heilkunde erwähnt finden, so geht doch schon aus den Schriften des *Hippokrates* hervor, daß das eigenartige Krankheitsbild dieser Infektion bereits in frühester Zeit wohl bekannt war. Die Beschreibung und die Einteilung der Krankheit in mehrere Formen wurde allerdings zunächst lediglich von rein äußerlichen Gesichtspunkten aus vorgenommen, erst später trennte man die sich an Wunden anschließenden Fälle (Tetanus traumaticus) von denjenigen, die man durch Erkältungen entstanden glaubte (Tetanus rheumaticus), und von solchen, die mangels anderer ätiologisch plausibel erscheinender Ursachen auf psychische Alterationen, Schreck usw. zurückgeführt wurden (Tetanus idiopathicus). Die pathologisch-anatomische Forschung, die sich das Studium von Gehirn- und Rückenmarksveränderungen zur Erklärung des charakteristischen Krankheitsbildes besonders angelegen sein ließ, vermochte ebensowenig Klarheit zu schaffen wie die ersten, von falschen Voraussetzungen ausgehenden Experimentalstudien. Für den Wundtetanus, den Ausgangspunkt der meisten Untersuchungen, nahm man lange Zeit eine starke Reizung größerer peripherer Nerven als Entstehungsursache an, weil man ihn namentlich nach tiefgehenden Verletzungen und Eindringen von Fremdkörpern in die Wunde auftreten sah. Aber auch diese Hypothese mußte bald fallen gelassen werden, als man sich überzeugte, daß auch größere Fremdkörper in der Nähe von Nervenbahnen nicht selten reaktionslos einheilen.

Als sich in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts die Anschauungen über die Entstehung der Wundkrankheiten wesentlich geändert hatten, wurde auch für den Starrkrampf ein infektiöses Agens angenommen, das in einem besonderen, in den Blutkreislauf übergehenden und daselbst giftig wirkenden Miasma gesehen ward. Die experimentellen Untersuchungen wurden eifrig fortgesetzt und führten schließlich auch zu positiven Ergebnissen. Es gelang im Jahre 1884 zwei italienischen Forschern, *Carle* und *Rattone*, bei Kaninchen, denen sie Gewebssaft eines menschlichen „Tetanusprimäraffektes“ teils in die Ischiadikusscheide, teils intramuskulär injiziert hatten, das typische Bild des Starrkrampfes zu erzeugen. *Nicolaier* bestätigte und erweiterte 1885 diese Befunde. Er erzielte positive Resultate durch Verimpfung von Gartenerde auf Mäuse und ferner bei Übertragung tetanischen Eiters auf Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen. Er fand auch in der Umgebung der Infektionsstelle schlanke Bazillen mit endständigen Sporen, die er als Erreger der Krankheit ansprach. Die Züchtung dieser Bazillen gelang nach vielen vergeblichen, aber durch das biologische Verhalten des Tetanusbazillus wohl erklärlichen Versuchen erst im Jahre 1887 dem damals unter *R. Kochs* Leitung arbeitenden Japaner *Kitasato*. Durch Erzeugung typischen Starrkrampfes mit Hilfe der gewonnenen Kulturen bei Laboratoriumstieren konnte von ihm auch die Kette der Beweisstücke für die ätiologische Bedeutung jener Mikroorganismen geschlossen werden. An den Nachweis des löslichen Tetanusgiftes in Bouillonkulturen der Bazillen durch *R. Koch* und *Kitasato* schloß sich dann die grundlegende Entdeckung von *E. v. Behring*, daß sich mit dem Toxin bei Tieren ein spezifisches Antitoxin erzeugen läßt.

*Der Tetanus-
bazillus.
Morphologie.*

Der **Tetanusbazillus** ist ein schlankes, etwa 2—4 μ langes und 0.3—0.5 μ breites Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. In Aus-

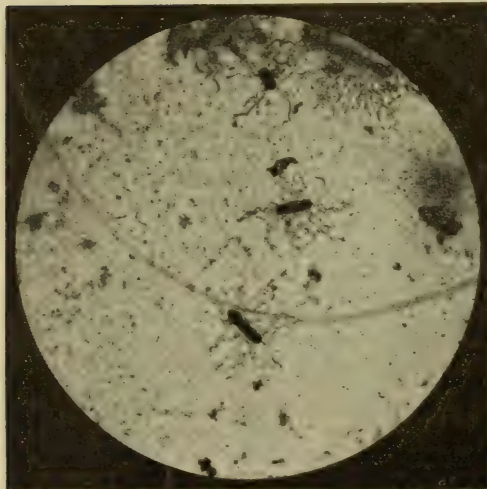
strichpräparaten aus Kulturen sieht man ihn häufig längere Fäden bilden. Besonders charakteristisch ist die Form und Anordnung seiner Sporen, die in Agarkulturen bei 37° C schon nach 24 Stunden an ein-

Fig. 111.



Hantelformen bei Tetanusbazillen.

Fig. 112.



Tetanusbazillen mit Geißeln. (Photogramm von Tavel.)

zelen Exemplaren sichtbar sind, mit dem Alter der Kulturen aber an Menge erheblich zunehmen. Die Spore tritt an einem Ende des Stäbchens auf und bedingt eine wesentliche Verdickung der Mutterzelle an dieser Stelle. Nach voller Ausbildung der Spore verfällt der zugehörige Bazillus der Auflösung. Das Aussehen des sporenhaltigen Bazillus läßt sich treffend mit einer Stecknadel oder einem Trommelschlägel vergleichen (Taf. 36, Fig. 1 u. 2). Bei Aneinanderlagerung zweier solcher Bazillen entstehen Hantelformen (Fig. 111).

Der Tetanusbazillus besitzt ferner eine große Anzahl (30—50 oder mehr) peritrich angeordneter Geißeln (Fig. 112). Er nimmt die gewöhnlichen Anilinfarbstoffe gut an, verhält sich aber gegenüber dem Gramschen Verfahren ungleichmäßig. E. Neisser fand, daß sich unter einer größeren Zahl geprüfter Tetanuskulturen bei ganz gleichen Bedingungen ein Teil Grampositiv, ein anderer Gramnegativ erwies. Solange die Sporen noch nicht voll entwickelt sind, sind sie bei gewöhnlicher Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin als matt gefärbte Gebilde im Innern der

knopfartigen Anschwellung des Bakterienleibes gut darstellbar; wenn sie aber ihre volle Größe erreicht haben, ist zu ihrer deutlichen Färbung eine der Sporenfärbungsmethoden (s. Anhang) heranzuziehen. Für

die Darstellung der Geißeln empfiehlt sich besonders die *Zettnowsche* Methode (s. Anhang).

Der Tetanusbazillus zeigt **Eigenbewegung**, die allerdings nur dann lebhafter zu sein pflegt, wenn er in gut zusagenden sauerstofffreien oder sauerstoffarmen und auf Körpertemperatur erwärmten Nährflüssigkeiten beobachtet wird. Am besten eignen sich in dieser Beziehung Bouillonkulturen, die unter Wasserstoffatmosphäre gezüchtet sind. Sobald dieses Gas aus dem hängenden Tropfen entwichen ist und durch Sauerstoff ersetzt wird, hört die Bewegung der Bazillen auf. Die Bazillen sind gegen Wirkung des Sauerstoffes, der ihre Vitalität schädigt, sehr empfindlich. Die Spore befindet sich bald am hinteren, bald am vorderen Ende des sich bewegenden Stäbchens.

Beweglichkeit.

Eine **Züchtung** des Starrkrampferregers gelingt nur, wenn ihm eine anaerobe Entwicklung ermöglicht wird, d. h. wenn er unter Sauerstoffabschluß gehalten wird. Er wächst unter diesen Verhältnissen auf allen Nährböden neutraler oder schwach alkalischer Reaktion, besonders wenn ihnen reduzierende Substanzen, Traubenzucker (2%), ameisensaures Natron (0.3%), indigsulfosaures Natron (0.1%) oder Lackmuslösung, zugesetzt sind. Als Wachstumsoptimum gelten Temperaturen, die zwischen 35 und 37° liegen. Unter 14° C findet eine Vermehrung der Tetanusbazillen nicht statt. Besonders charakteristische kulturelle Merkmale bietet der *Bacillus tetani* nicht, er gleicht in seinem Verhalten auf den künstlichen Nährböden mehr oder weniger anderen pathogenen und auch saprophytischen Anaeroben. Er ist ein exquisiter Gasbildner. Das gebildete Gas besteht vorwiegend aus Kohlensäure und Kohlenwasserstoffen und ist durch einen eigenartigen widerlich-süßen Geruch, der an flüchtige Fettsäuren erinnert, charakterisiert.

Kulturelles Verhalten.

Auf der Gelatineplatte erscheinen die Kolonien des Tetanusbazillus erst am dritten Tage als kleine Gebilde, die bei mikroskopischer Betrachtung aus einem dunkleren Zentrum und einem von diesem nach allen Seiten ausgehenden Strahlenkranz dünner Fäden bestehen. Sie gleichen, je nachdem diese Fäden feiner und lockerer oder aber starrer sind, den Kolonien anderer Anaeroben oder des Heubazillus. Im Gelatinestich findet nur in den unteren Teilen ein Wachstum statt, und zwar werden, wenn die Kultur älter wird, feine Ausläufer in den den Impfstich umgebenden Nährboden hinein gebildet. Die Gelatine wird dabei mit zahlreichen feinen Gasblasen, die allmählich an Größe zunehmen, durchsetzt und langsam verflüssigt.

Die Agarkolonien sind, weil hier das Wachstum bei Körpertemperatur erfolgen kann, schon nach 24, spätestens nach 48 Stunden makroskopisch sichtbar. Auch sie erscheinen, ähnlich wie die Gelatinekolonien, bei mikroskopischer Betrachtung meist als ein Gewirr nach allen Richtungen verfilzter Fäden und sind von den Kolonien vieler anderer saprophytischer Anaeroben nicht zu differenzieren. Die Stichkultur in Agar gleicht infolge der senkrecht vom Stichkanal ausgesandten Ausläufer einem umgekehrten Tannenbaum oder einer Feder.

Sehr empfehlenswerte Nährböden für den Tetanusbazillus sind Kaninchenblutagar und sterilisierter Hirnbrei. Letzterer wird dadurch, daß der Tetanusbazillus auf ihm Schwefeleisen bildet, schwarz gefärbt.

In Bouillon findet eine diffuse Trübung statt, an der Oberfläche ist infolge der Gasbildung häufig Schaum sichtbar. Bei Züchtung in

gewöhnlichen Bouillonkölbchen findet anfangs nur in den untersten Schichten, in denen anaërobe Verhältnisse vorliegen, eine Vermehrung statt, allmählich werden aber auch die höheren Schichten getrübt; die Tetanusbazillen bilden offenbar reduzierende Substanzen und ermöglichen sich dadurch schließlich auch ein Fortkommen, wenn der Sauerstoff nicht abgeschlossen wird. Milch wird durch das Wachstum des Tetanusbazillus nicht zur Gerinnung gebracht.

Sobald der Tetanusbazillus mit anderen Mikroorganismen, namentlich mit Eitererregern, untermischt vorkommt, kann er sich auch unter aëroben Bedingungen weiter entwickeln. Die Kenntnis dieser Tatsache ist wichtig. Man muß annehmen, daß hier die aëroben Symbionten soviel Sauerstoff zu ihrem Wachstum aufbrauchen, daß sie auf diese Weise gewissermaßen für den Tetanusbazillus anaërobe Bedingungen schaffen. Auch dadurch, daß man kleine Stückchen steriler tierischer Gewebe (Leber, Drüsen) in die Bouillon bringt, kann man aërobes Wachstum erzielen. Ein absoluter Sauerstoffabschluß ist für das Wachstum der Tetanusbazillen überhaupt nur dann nötig, wenn diese direkt aus dem kranken Menschen oder Tier gezüchtet werden sollen und in dem Untersuchungsmaterial nur in geringen Mengen vorhanden sind. Durch länger fortdauernde Umzüchtungen auf künstlichen Nährböden werden sie immer sauerstofftoleranter und gedeihen dann auch, wenn sie in größere Mengen Bouillon übertragen oder durch Stich in hochgefüllte Agarröhrchen überimpft werden. Ein Übergießen der letzteren mit einer Schicht sterilen Agars oder eine Überschiebung der Bouillon mit sterilem Öl befördert allerdings auch hier das Wachstum. Die Methoden des Nachweises der Bazillen in Krankheitsprodukten wollen wir später besprechen.

*Toxin-
bildung.*

Ein besonderes biologisches Merkmal des Tetanusbazillus ist in der Bildung eines wohl charakterisierten löslichen Giftes, des **Tetanustoxins**, gegeben, das auch für sich allein, d. h. ohne Bakterien, Versuchstieren einverleibt, die so prägnanten Erscheinungen des Starrkrampfes auszulösen und in kleinsten Mengen die Tiere zu töten imstande ist. Dieses Gift tritt schon sehr frühzeitig in den Kulturen auf, denn schon am zweiten Tage des Wachstums ist es in keimfreien Filtraten der Bouillonkulturen nachweisbar. Es ist ein Sekretionsprodukt der Bazillen im Gegensatz zu den Giftstoffen z. B. des Cholera vibrio und des Typhusbazillus, die nur in den Leibern der Bakterien enthalten sind und nur nach deren Zerfall frei werden (Endotoxine). Das Tetanusgift ist der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden, die uns über seine Natur und die Wirkungsweise wertvolle Aufschlüsse brachten und bekanntlich auch zur Darstellung eines wirksamen Antitoxins führten. Auch auf die Ergebnisse dieser Forschungen soll erst später eingegangen werden.

Resistenz.

Der Tetanusbazillus ist als vegetative Form gegen Schädigungen aller Art nicht besonders widerstandsfähig, seinen Sporen dagegen kommt eine so bedeutende **Resistenz** zu, daß sie mit zu den widerstandsfähigsten Gebilden bakterieller Natur gehören. Temperaturen von 60—70° C schädigen selbst nach stundenlanger Einwirkung die Sporen nicht, bei 90° sterben diese nach etwa 1 Stunde ab. Die Sporen der einzelnen Tetanusstämme verhalten sich allerdings nicht immer gleich, doch kann man sagen, daß zu ihrer Vernichtung strömender Dampf

durchschnittlich 5 Minuten, 5proz. Karbolsäure 15 Stunden, 1prom. Sublimat 3 Stunden einwirken muß. Direktes Sonnenlicht scheint sie in verhältnismäßig kurzer Zeit wenn auch nicht direkt abzutöten, so doch ihrer Virulenz zu berauben. Die auffallende Widerstandsfähigkeit, die auch gegen Austrocknung besteht, erklärt es, daß mit Tetanus-sporen infiziertes Material, z. B. Holzsplitter, noch nach vielen Jahren bei Menschen und Tieren Starrkrampf hervorrufen kann.

Hinsichtlich der **Tierpathogenität** ist zu bemerken, daß der Wundstarrkrampf nicht nur eine Krankheit des Menschen ist, sondern auch bei einigen Arten unserer Haustiere spontan vorkommt. Namentlich erkranken Pferde, in deren Darmkanal der Tetanusbazillus sehr häufig ein saprophytisches Dasein führt, leicht, wenn die Erreger Gelegenheit hatten, in Wunden einzudringen (z. B. nach Kastration, Hufverletzungen usw.). Bei Rindern und Schafen wird spontaner Tetanus seltener, bei anderen Haustieren nur ausnahmsweise beobachtet. Geflügel erkrankt spontan niemals.

Fig. 113.



Tetanus ascendens beim Kaninchen.

Einer experimentellen Infektion mit Tetanus sind fast alle Tierarten zugänglich, nur Hühner, Tauben und Kaltblüter sind bei allen Infektionsarten refraktär. Mit großen Mengen von fertigem Tetanusgift lassen sich allerdings auch bei Hühnern die charakteristischen Erscheinungen des Starrkrampfes hervorrufen.

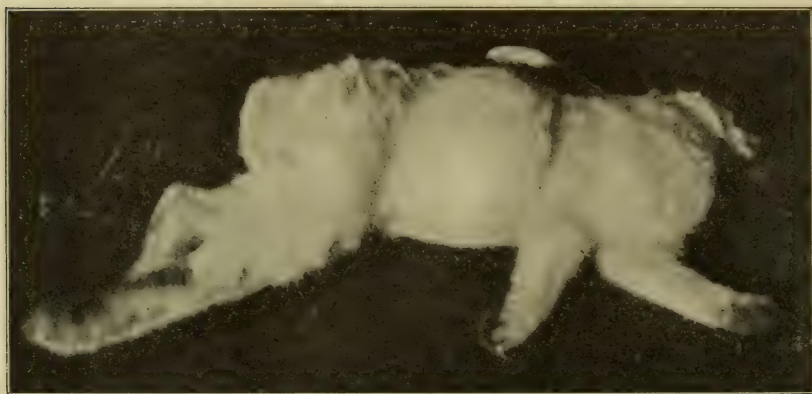
Die **Bedingungen der Infektion** sind eingehend im Tierexperiment studiert worden. Wenn wir unsere gebräuchlichsten Versuchstiere, Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse, subkutan oder intramuskulär mit Tetanusreinkulturen infizieren, entwickelt sich die Muskelstarre nach einer Inkubationszeit von 1—3 Tagen regelmäßig zunächst in der Nähe der Impfstelle (lokaler Tetanus), und von hier aus werden allmählich immer weiter benachbarte Muskelgruppen ergriffen (sog. Tetanus ascendens, Fig. 113). Bei Kaninchen stellen sich bei Fortschreiten des Tetanus von den Extremitäten auf den Rumpf gegen Ende des Lebens schwere Anfälle und Starre der Rückenmuskeln (Opisthotonus, Fig. 114) ein. Der Ausbruch des Starrkrampfes wird am

Patho-
genese.

sichersten erzielt, wenn die Tetanuskultur mit sterilen Holz- oder Glassplittern einverleibt wird. Der Tod der Tiere erfolgt fast immer, sobald die tetanischen Krämpfe sich auf das Zwerchfell ausgedehnt haben und dadurch die Atmung unmöglich machen; er ist also in letzter Hinsicht ein Erstickungstod. Beim Tetanus des Menschen und der spontan erkrankenden Haustiere dagegen wird eine deutliche Starre — ganz unabhängig von der Eintrittspforte der Erreger — zuerst in den Muskelgruppen beobachtet, die erfahrungsgemäß am leichtesten unter der Giftwirkung leiden. Dies sind die Gesichtsmuskeln, von denen aus sich die Starre dann auf die Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten fortpflanzt (sog. Tetanus descendens).

Als durch die Tierversuche die Aufmerksamkeit der Kliniker von neuem auf den „lokalen Tetanus“ als die erste Manifestation des Giftes gelenkt war, haben sich die Angaben gemehrt, daß bei genauer Beobachtung und Untersuchung die lokale Muskelstarre zu Beginn der Tetanuserkrankung des Menschen viel

Fig. 114.



Opisthotonus beim tetanischen Kaninchen.

häufiger, als man bisher annahm, vorkommt. Die Symptome des lokalen Tetanus sind allerdings beim Menschen nicht sehr auffällig und können sehr rasch vorübergehen. Da viele Tetanusranke erst in vorgerücktem Stadium der Krankheit zur Beobachtung der Ärzte gelangen, wird der Beginn des Krankheitsbildes in Form der tetanischen Lokalerkrankung so häufig übersehen. *Arnd* und *Waltherd* konnten auf Grund eigener Beobachtungen und sorgfältiger Literaturstudien von Tetanusfällen, die von Beginn an genau beobachtet waren, 105 Fälle von insgesamt 506 an Starrkrampf Erkrankten feststellen, bei denen der lokale Beginn des Tetanus vorurteilslos festgestellt wurde. Vielfach wurden die später von Tetanus Befallenen während der Inkubationszeit genau beobachtet, z. B. da, wo der Tetanus im Anschluß an Verletzungen zum Ausbruch kam. In der Mehrzahl der 105 Fälle war der Beginn des Starrkrampfes ganz lokal, und zwar an den Muskeln, die der Verletzung benachbart waren. In einer kleineren Zahl von Fällen traten aber die Erscheinungen im Bereiche des Verletzungsgebietes erst auf, nachdem bereits Trismus und Nackenstarre vorhanden waren. Wie *Waltherd* anführt, zeigte sich nach einer Inkubation von 8—20 Tagen örtlich ein Gefühl der Spannung und Steifigkeit in den Muskeln nahe der Verletzung. Daneben traten Zuckungen auf, seltener tonische Krämpfe. *Axhausen* will auch den isolierten Kopftetanus von *Rose* und *Brunner* als nichts anderes als lokalen Tetanus betrachtet wissen.

Bringt man unter aseptischen Kautelen geringe Mengen von Tetanusreinkultur empfänglichen Tieren unter die Haut, so

gehen die eingeführten Bazillen und deren Sporen, wie man sich durch Untersuchung des Gewebssaftes leicht überzeugen kann, zum größten Teil sehr bald zugrunde. Die Phagozytose ist hierbei von großer Bedeutung. Es kommt jedenfalls im Gewebe, wenn auch tetanische Erscheinungen durch das gleichzeitig mit der Kultur einverleibte Gift zustande kommen, nicht zu einer nennenswerten Vermehrung der eingeführten Keime. Anders dagegen, wenn man durch irgendwelche Maßnahmen die Leukozyten von den Tetanusbazillen fernhält, was durch Einschließung der letzteren in Kollodiumsäckchen, gleichzeitige Injektion von Milchsäure oder Trimethylamin und durch gleichzeitige Einverleibung von Holz- und Glasstückchen usw. leicht erreicht werden kann. In diesem Falle vermehren sich die Tetanusbazillen, sind imstande fortwährend neues Gift zu sezernieren und bewirken so die tödliche Vergiftung des Tieres. Das gleiche läßt sich übrigens dadurch erzielen, daß man durch stärkere mechanische Schädigungen die Impfstelle reizt. Auch wenn gleichzeitig mit den Tetanusbazillen andere Mikroorganismen, Eitererreger oder auch harmlose Saprophyten, in die Wunde gebracht werden, kommt es zu einer nachweisbaren Vermehrung.

Bei der natürlichen Infektion ist die unterstützende Wirkung anderer Bakterien fast immer gegeben, und ebenso findet man, wenn die experimentelle Impfung nicht absichtlich unter streng aseptischen Kautelen ausgeführt wurde, regelmäßig im Ödem der Impfstelle Begleitbakterien, welche die Vermehrung der Tetanusbazillen ermöglichen. In letzteren Fällen werden bei der Obduktion der der Infektion erlegenen Tiere Tetanusbazillen im Blut und in sämtlichen inneren Organen gefunden, während sie bei solchen Tieren, die mit Reinkulturen infiziert wurden und bei denen keine Mischinfektion vorlag, nur in dem sulzig-ödematösen Gewebssaft der Impfstelle nachweisbar sind.

Die Schleimhäute des Magendarmkanals kommen bei experimenteller Infektion per os als Eintrittspforten der Erreger nur dann in Betracht, wenn sie irgendwo lädiert sind und ein Eindringen der Bazillen in das Gewebe ermöglichen. Ebenso kann man bei Tieren, die man zerstäubte Aufschwemmungen sporenhaltigen Materials inhalieren läßt, nur dann Tetanus erzeugen, wenn man die Schleimhäute des Respirationstraktus — beispielsweise durch Einatmenlassen schwefliger Säure oder dgl. — gereizt und dadurch eine mit Epithelverlust einhergehende Entzündung hervorgerufen hat.

Auf die Pathogenese des Tetanus soll weiter unten noch näher eingegangen werden.

Der Erreger des Tetanus ist in der Außenwelt weit verbreitet. **Fundorte der Bazillen** sind fast regelmäßig die oberen Bodenschichten von Feldern, Höfen oder Gärten, ferner der Straßenschmutz. In Bodenproben dagegen, die aus Wäldern oder von Orten stammen, die von Mensch und Tier nicht so oft betreten werden, sind die Bazillen fast niemals nachweisbar. Schon diese Erfahrungstatsachen lassen vermuten, daß die Verunreinigung der Fundorte durch Menschen oder Tiere hier eine gewisse Rolle für die Verbreitung der Tetanuserreger spielt. Und in der Tat stimmt diese Annahme sehr wohl mit dem Resultat überein, das die Untersuchung der menschlichen und tierischen Dejekte auf Tetanusbazillen und -sporen ergab. Wir wissen, daß der Kot des

*Fundorte der
Tetanus-
bazillen.*

Pferdes und des Rindes fast regelmäßig Tetanussporen enthält; auch in den Darmentleerungen des Hundes, ja auch des Menschen werden sie keineswegs selten gefunden. Mit dem Mist der Tiere werden sie auf das gedüngte Feld oder Gartenland und auf die Straße verstreut, und mit dem Straßenstaub können sie auch in die Häuser verschleppt werden. Da die Sporen der Starrkrampferreger, wie wir sahen, eine große Resistenz gegenüber Eintrocknung besitzen, können sie sich in den oberflächlichen Erdschichten lange Zeit in virulentem Zustande halten. In den Wohnungen des Menschen finden sie namentlich in den Ritzen der Dielen Stellen, wo sie, vor Licht geschützt, jahrelang infektiösfähig bleiben. In den Darmkanal der Tiere gelangen die Sporen mit dem Futter, namentlich mit Gras und Heu, die sich mehrfach bei Verimpfung auf empfängliche Tiere als infiziert erwiesen. Sie finden im Darm zeitweise anaerobe Verhältnisse und genügend Nährmaterial, so daß sie dort zweifellos auskeimen und sich vermehren. In den Darmkanal des Menschen können Tetanussporen durch ungekochte Gemüse, Salat, Radieschen usw., eventuell auch durch Obst, das zur Erde gefallen war, übertragen werden.

Ob der *Bacillus tetani* für seine Vermehrung auf einen zeitweiligen Aufenthalt im tierischen Darm angewiesen ist oder nicht, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Die einen nehmen an, daß er die Bedingungen zu seiner Fortpflanzung vollauf in der Außenwelt finde und des tierischen Organismus nicht bedürfe, andere Autoren halten ihn in erster Linie für einen Parasiten der Tiere, namentlich des Pferdes, der sich vermöge seiner widerstandsfähigen Dauerformen zwar in und auf dem Erdboden lebensfähig erhalten, nicht aber daselbst vermehren könne. Man geht wohl nicht fehl, wenn man der letzteren Auffassung darin zustimmt, daß der Tetanusbazillus als Parasit des tierischen oder menschlichen Körpers aufzufassen ist, und zwar als Parasit, der im Darminhalte lebt. Dafür spricht vor allem die Erfahrung, daß er nur an solchen Orten gefunden wird, die einer Verunreinigung durch tierische Exkremente ausgesetzt waren. Zweifellos kann er aber gelegentlich auch außerhalb des Organismus günstige Bedingungen für eine Vermehrung finden, z. B. auf gedüngten Feldern.

Tetanus des
Menschen.

Wir hatten gesehen, daß im Tierversuch gewisse Bedingungen erfüllt sein müssen, wenn durch ein Impfmateriel, das Tetanusbazillen und -sporen enthält, eine Infektion ausgelöst werden soll. Ebenso liegen die Verhältnisse beim spontanen **Wundstarrkrampf des Menschen**. Es müssen hier entweder sehr große Mengen der Erreger in die Körpergewebe aufgenommen werden, oder aber es müssen durch das gleichzeitige Eindringen von Fremdkörpern und den an ihnen haftenden, meist aeroben Bakterien, die den Sauerstoff an sich reißen, besonders günstige Vorbedingungen für eine Vermehrung der Tetanusbazillen geschaffen sein. Diese Annahme erklärt vielleicht zum Teil die Tatsache, daß der Wundstarrkrampf im Frieden eine verhältnismäßig seltene Krankheit ist, wenn man die weite Verbreitung der Erreger in der Außenwelt berücksichtigt. Wir sehen Tetanusinfektionen beim Menschen denn auch — wenn wir vorläufig die sich nach Verletzungen auftretenden Fälle, also den eigentlichen Wundstarrkrampf betrachten — im allgemeinen nur an solche Verwundungen sich anschließen, die entweder in ausgedehntem Maße mit infektiösem Material, also z. B. mit Erde oder Straßenschmutz, in Berührung kamen, oder aber in solchen Fällen, wo Fremdkörper, Geschossteile, Kleiderfetzen, Splitter u. dgl. tief in die Wunde eindringen und eventuell darin verbleiben. Der Tetanus ist daher, wie auch die Erfahrungen des Weltkrieges wiederum überall bewiesen haben, eine ausgesprochene Kriegskrankheit.

Die Gewebsschädigung, die durch die Wunden, Fremdkörper etc. gesetzt wird, ist für eine Weiterentwicklung der Erreger von großer Bedeutung. Früher nahm man an, daß besonders tiefe Wunden, wie sie die Schuß- oder auch Stichwunden darstellen, deswegen häufiger von Tetanus gefolgt wären, weil den Starrkrampfbazillen in den Buchten des Gewebes und den nekrotischen Partien eher anaerobe Wachstumsbedingungen gegeben wären. Heute hat man diese Annahme, die auch durch praktische Erfahrungen keineswegs gestützt wird, fallen lassen, weil festgestellt wurde, daß auch im tiefer liegenden Gewebe wirklich anaerobe Verhältnisse ohneweiters nicht vorliegen. Der Tetanusbazillus entwickelt sich auch bei Sauerstoffzutritt in der Symbiose mit geeigneten Begleitbakterien, die den Sauerstoff aufbrauchen, sodaß zeitweise Anaerobiose vorhanden ist. Es ist also gleichgültig, ob die als Eintrittspforte dienenden Wunden tiefgehend oder oberflächlich sind — man sieht Tetanusfälle sich z. B. auch an aufgekratzte Aknepusteln anschließen —, und es kommt lediglich darauf an, in welcher Menge die Bazillen eindringen und welche Bedingungen sie für ihre Weiterentwicklung im Gewebe antreffen.

Die krankhaften Erscheinungen treten beim Menschen nach Ablauf einer Inkubationszeit auf, deren Dauer allerdings sehr verschieden sein kann. Als Regel kann gelten, daß sie 6—14 Tage beträgt; es sind aber wiederholt auch Fälle beschrieben worden, in denen sich die ersten Krankheitssymptome schon wenige Tage nach der Verletzung einstellten. Auch von sehr spätem Ausbruch des Tetanus nach Verwundungen sind zahlreiche Beispiele mitgeteilt worden.

Die Fälle von sog. Spätetanus scheinen nach den Erfahrungen des letzten Krieges gar nicht so selten zu sein. An eingeheilten Geschößteilen oder sonstigen Fremdkörpern können die miteingedrunnenen Tetanussporen an der Stelle der ursprünglichen Verletzung, z. B. eingeheilt im Narbengewebe, lange Zeit ein latentes Dasein führen und erst später bei besonderen Gelegenheiten, z. B. nach einem Trauma, einer Operation oder dgl., mitunter aber auch ohne erkennbare äußere Ursache günstige Bedingungen zur Entfaltung ihrer krankmachenden Wirkungen finden. Eine obere Grenze der Inkubationszeit des Wundstarrkrampfes läßt sich also nicht feststellen. *Dobrer* hat z. B. einen Fall mitgeteilt, in dem die Krankheit erst 128 Tage nach der Verletzung zum Ausbruch kam.

Die Krankheit wird nach unbestimmten Prodromalerscheinungen, Kopfschmerz, Mattigkeit, Frostgefühl usw., fast immer durch einen tonischen Krampf der Kiefer- und der Nackenmuskulatur manifest. Allmählich werden dann die übrigen Gesichtsmuskeln und die Rücken- und Bauchmuskeln, später die Muskeln der Beine und Oberarme ergriffen, während die Unterarme und Hände sehr oft ganz frei bleiben (Tetanus descendens). Daß schon vorher tetanische Erscheinungen an den Muskeln in der Nähe der Infektionsstelle viel häufiger zu beobachten sind, als man bisher annahm, wurde bereits erwähnt (S. 566). Vielfach werden die ersten lokalen Erscheinungen vom Arzte übersehen, weil sehr bald die stürmischen allgemeinen Krämpfe und der gefürchtete Trismus einsetzen. Oft sind sie sicher auch nur geringfügig. Wenn man aber jeden Tetanusfall des Menschen frühzeitig, wie *Arnd* es tat, beobachtet und besonderes Augenmerk auf die Muskeln in der Umgebung der Verletzung wendet, wird man häufig lokale Zuckungen und Steifigkeit oder Starre am verletzten Gliede nicht vermissen. Auch eine gemischte Form des Tetanus kommt vor. Bei dieser stellen sich zunächst

tonische Kontrakturen der Muskeln der infizierten Extremität ein. Die Starre verbreitet sich hier aber nicht langsam aufsteigend nach oben, sondern es treten nun plötzlich die ersten Krämpfe in den Kopfmuskeln (Trismus) auf, um sich als Tetanus descendens dann auf den Rumpf und die Gliedmaßen fortzupflanzen.

Infolge der Kontrakturen der Gesichtsmuskulatur bietet der Starrkrampfkranke meist ein charakteristisches Aussehen. Die Kaumuskeln treten als harte Wülste hervor, der Mund kann nur wenig oder gar nicht geöffnet werden (Trismus) und ist verbreitert („Risus sardonius“, Fig. 115). Die Stirn ist gerunzelt, die Augen blicken starr geradeaus. Der Kopf ist nach hinten gebeugt, in späteren Stadien besteht infolge der Beteiligung der Rückenmuskulatur deutlicher Opisthotonus. Sehr häufig, wenn auch nicht immer, tritt neben der sich allmählich steigern-

Fig. 115.



Risus sardonius.

den Spannung und Steifigkeit der Körpermuskulatur eine erhöhte Reflexerregbarkeit ein, die sich in zeitweise auf irgend welche äußere Veranlassungen (Erschütterungen, stärkere Lichtreize u. dgl.) hin auftretenden Anfällen stärkerer Krämpfe äußert. Bei Gelegenheit solcher klonischer Krampfanfälle kommt es dann auch zu krampfartigen Zusammenziehungen des Zwerchfells und zu Schlingkrämpfen, die dem Krankheitsbilde ein besonderes bedrohliches Aussehen geben. Diese Schlingkrämpfe ähneln sehr den bei der Tollwut vorkommenden Krämpfen der Schlundmuskulatur; man hat deshalb früher diese Te-

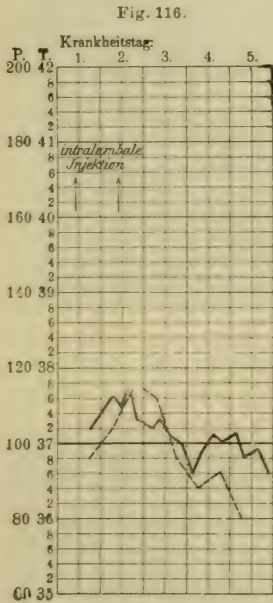
tanusfälle als „Tetanus hydrophobicus“ bezeichnet. Sie werden besonders häufig beobachtet, wenn sich der Tetanus an Kopfwunden anschloß, und sind mitunter auch von Facialislähmungen begleitet. Das Sensorium bleibt meist frei. Die Kranken leiden an Schlaflosigkeit und profuser Schweißsekretion. Fieber kann auch bei schweren Fällen völlig fehlen oder besteht nur im Beginn der Krankheit in mäßiger Höhe (Fig. 116). In vielen Fällen findet kurz vor dem Tode und besonders nach diesem eine beträchtliche Steigerung der Körpertemperatur statt (Fig. 117).

Der Verlauf des Tetanus ist in der Regel ein akuter. Bei den leichteren Fällen bilden sich die Krampfstände allmählich zurück. In der Mehrzahl der unbehandelten Kranken (durchschnittlich etwa 88%) endigt die Infektion jedoch tödlich, und zwar infolge der Zwerchfell- und Kehlkopfkrämpfe durch Erstickung oder durch Herzlähmung. Für die Prognose ist nach den Beobachtungen von Rose die Länge der Inkubationszeit insofern bis zu einem gewissen Grade maßgebend, als die Fälle mit sehr kurzer Inkubationsdauer etwa in 91%, die von mittlerer in 81·3% und die von besonders langer Inkubationszeit in nur 52·9% tödlich enden.

Mitunter kommt es nach Ablauf der akuten Krankheit auch zu vereinzelt oder auch wiederholten Rezidiven, worauf *Sick, Brandt, Huber, Gerwiner* u. a. besonders hingewiesen haben. Auch hier sind, wie beim Spättetanus, in der Regel wohl mit Tetanussporen behaftete Fremdkörper, die in den Wunden eingeheilt sind und Depots des Infektionsstoffes im Körper bilden, der Ausgangspunkt der neuerlichen Erkrankung, wenn durch Operationen oder andere Insulte günstige Bedingungen für die Weiterentwicklung der Sporen geschaffen werden.

Es muß aber auf Grund von Tierversuchen und Befunden an Leichen Tetanuskranker (*Reichardt* und *Assim*) angenommen werden, daß das Tetanusvirus sich unter Umständen auch in den inneren Or-

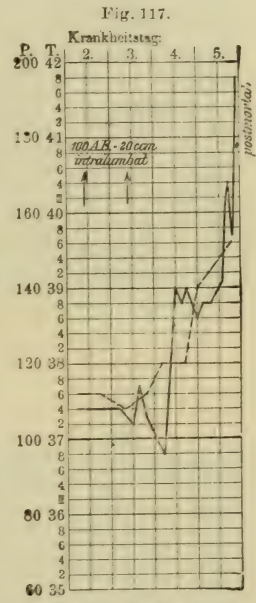
Rezidive.



Fieberverlauf bei Tetanus.

ganen (Lymphdrüsen, Lungen, Leber, Milz und Nieren) längere Zeit halten und später, z. B. infolge eines Traumas, aus dem latenten Zustande fortentwickeln und Tetanuserscheinungen hervorrufen kann. Die Rezidive pflegen leichter zu verlaufen als die ersten Anfälle, offenbar infolge der allmählich ausgebildeten Immunität.

Seltener als der akute Verlauf ist der chronische Tetanus. In solchen Fällen können, wie z. B. die Beobachtungen von *Küster* und *Martin, Grober, Faust, Gerwiner* u. a. zeigen, Kontrakturen



Hyperpyretische Temperaturen bei tödlichem Tetanus.

Chronischer Tetanus.

der Muskeln, *Risus sardonius*, *Trismus*, Schluckbeschwerden und schwere Bewegungsstörungen monate- und jahrelang bestehen bleiben und eine hochgradige Abmagerung und Erschöpfung des Kranken zur Folge haben. Es treten hier auch spezifische Tetanusagglutinine im Blute der Patienten auf, an denen die Natur der eigenartigen Erkrankung erkannt werden kann. Durch operative Entfernung der infizierenden Fremdkörper können derartige chronische Fälle unter Umständen noch zur Heilung gebracht werden.

Charakteristische oder spezifische pathologisch-anatomische Befunde weisen die Leichen der Tetanischen nicht auf.

Außer dem eigentlichen Wundstarrkrampf gibt es nun auch Tetanusfälle, bei denen eine äußere Verletzung, die man als Eintrittspforte der Erreger annehmen könnte, nicht nachweisbar ist. Für diese Formen, die als „idiopathischer“ oder „rheumatischer“ Tetanus bezeichnet werden, glaubte man früher eine besondere Ätiologie annehmen zu müssen. Nach unseren heutigen Kenntnissen sind auch diese Fälle auf

Tetanus idiopathicus.

eine Infektion mit Tetanusbazillen zurückzuführen. Wir sahen, daß die Erreger im Staub der Straßen und Wohnungen weit verbreitet sind. Es wird also gar nicht so selten vorkommen, daß Sporen mit derartigem Staub vom Menschen eingeatmet werden. Die unverletzten Schleimhäute des Respirationstraktes sind nun zwar für sie undurchgängig, aber sobald durch stärkere Katarrhe oder durch kleinere Wunden, die in der Nase häufig vorhanden sind, dieser schützende Wall durchbrochen ist, kann es leicht unter Mitwirkung geeigneter Begleitbakterien zu einer Infektion kommen. Wiederholt sind z. B. im Bronchialschleim bei rheumatischem Tetanus durch den Tierversuch die spezifischen Erreger des Starrkrampfes nachgewiesen worden. Ebenso dürften die Tonsillen nicht selten als Eintrittspforten des Virus bei dem idiopathischen Tetanus dienen oder aber die Darmschleimhaut, wenn z. B. Verletzungen des Schleimhautepithels durch Ingesta vorliegen. Von manchen Autoren wird angenommen, daß Tetanussporen auch längere Zeit in latentem Zustande im Organismus verweilen können. Sie brauchen nicht in der Umgebung ihrer Eingangspforte zu verbleiben, sondern können in den Lymphdrüsen deponiert, vielleicht auch von hier aus durch den Lymphstrom weiter verschleppt werden. Sobald irgend eine die allgemeine Widerstandskraft des Körpers schädigende Wirkung eintritt, die entweder in einem Trauma oder aber auch in einer starken Erkältung gelegen sein kann, soll von solchen latenten Tetanusbazillen eine Infektion ausgehen können.

*Tetanus-
epidemien.*

Der Tetanus des Menschen tritt fast nur in einzelnen Fällen auf. In Kriegezeiten aber kommt es sehr oft zu einem gehäuften Auftreten des Starrkrampfes, wenn die Wunden durch Staub oder Erde tetanusreicher Gegenden infiziert wurden. Früher kam es auch in Hospitälern und Gebäranstalten („Tetanus puerperalis“, „Tetanus neonatorum“) häufiger zu **Tetanusepidemien**. Die Verbreitung der Erreger geschah hier durch infizierte Instrumente oder Verbandstoffe. Heute, wo in allen Krankenhäusern strenge Asepsis bzw. Antisepsis geübt wird, gehören solche Vorkommnisse zu den größten Seltenheiten.

Diagnose.

Die **klinische Diagnose** ist, sobald Trismus und tonische sowie klonische Krämpfe der Nacken- und Extremitätenmuskeln sich eingestellt haben, meist leicht.

Der **Nachweis der spezifischen Krankheitserreger** dagegen bietet nicht selten große Schwierigkeiten. Die mikroskopische Untersuchung des Sekretes der Wunde, die man als Eintrittspforte der Tetanusbazillen annimmt, bietet wenig Aussicht auf Erfolg, weil die letzteren, wie wir sahen, wenn überhaupt, dann meist nur in sehr geringer Anzahl in jenem Material vorhanden sind. Nur bei einem kleinen Prozentsatz von Erkrankungen lassen sich die charakteristischen Tetanusbazillen in den mit Fuchsin und nach *Gram* zu färbenden Eiterpräparaten nachweisen, meistens neben anderen Bakterien. Auch die kulturelle Untersuchung des Wundsekräts wird nur selten zum Ziele führen. Am aussichtsreichsten ist hier der Tierversuch. Man bringt einer größeren Anzahl weißer Mäuse oder Meerschweinchen Wundsekret, womöglich auch kleine exzidierte Gewebsstücke aus der tieferen Umgebung der vermutlichen Eintrittspforte oder Teile dortselbst aufgefundenen Fremdkörper (Splitter) unter die Haut. Es empfiehlt sich auch, kleine sterile Holzsplitter mit dem verdächtigen Material zu im-

Fig. 118.



Allgemeiner Tetanus bei der Maus nach Impfung ins Bein.

Fig. 119.



Tetanus ascendens bei der Maus.

prägnieren und Mäusen einzupflanzen. Wenn Tetanusbazillen in dem verimpften Material vorhanden sind, wird man das eine oder andere der Tiere unter den charakteristischen Erscheinungen erkranken und sterben sehen (Figg. 118 und 119). Damit wäre dann die Diagnose, was den Krankheitsfall betrifft, einwandfrei gestellt.

Tetanuserreger in Reinkultur zu gewinnen, bietet gewisse Schwierigkeiten. Man verfährt am zweckmäßigsten so, daß man das Ödem von der Impfstelle der eingegangenen Mäuse kulturell verarbeitet. Es werden zunächst größere Mengen des Gewebssaftes und ebenso des steril entnommenen Herzblutes oder kleine Stückchen innerer Organe in Bouillon verbracht und zwecks Anreicherung der Erreger für 24—48 Stunden unter Sauerstoffabschluß im Brutschrank gehalten. Als dann werden in der so erhaltenen Mischkultur alle vegetativen Formen der Bakterien durch einstündiges Erhitzen der Kulturflüssigkeit auf 80° C abgetötet. Aus der Bouillon, die dann nur noch widerstandsfähige Sporen enthält, werden in Traubenzuckeragar und Traubenzuckergelatine anaërob gehaltene Kulturen angelegt. Dieses Verfahren mißlingt jedoch auch dem Geübten häufig dann, wenn Tetanusbazillen nur in geringer Zahl vorhanden sind und wenn sich in dem Ausgangsmaterial Begleitbakterien befinden, die ebenfalls widerstandsfähige Sporen bilden. Namentlich von den Erregern des malignen Ödems und des Gasbrandes lassen sich die Tetanusbazillen nur sehr schwer trennen. *v. Hibler* hat für diese Zwecke als Vorkultur das Anlegen tiefer Impfstiche in Kaninchenblutagar empfohlen. Oft kommt man dadurch zum Ziele, daß man die Milz oder das Herz der nach Verimpfung des infektiösen Materials eingegangenen Mäuse steril entnimmt, für 24 Stunden in einer „feuchten Kammer“ im Brutschrank hält und dann aus ihrem Gewebssaft Kulturen in Traubenzuckergelatine anlegt. Über die Züchtung der Anaëroben soll hier nicht ausführlicher gesprochen werden, es sei vielmehr auf die im Anhang dieses Buches enthaltenen diesbezüglichen Angaben verwiesen. Zur Gewinnung isolierter Kolonien führt am ehesten die Herstellung von Platten- oder Stichkulturen, die mit verschiedenen Verdünnungen des Ausgangsmaterials zu beschicken sind. Die Nährböden müssen kurz vor der Beschickung zwecks Austreibung der Luft mindestens $\frac{1}{4}$ Stunde lang gekocht, dann aber durch Verbringen in Eiswasser schnell zum Erstarren gebracht werden.

Auch die Blutuntersuchung kann man zur Diagnose heranziehen. Wenn nämlich in einem infizierten Körper schon größere Mengen Tetanustoxin kreisen, können sie durch direkte Verimpfung von Blut auf Tiere nachgewiesen werden. Man entnimmt dem Kranken durch Venenpunktion oder durch blutigen Schröpfkopf eine größere Menge Blut und spritzt das ausgeschiedene Serum in Mengen von 1—2 ccm Mäusen subkutan ein.

In analoger Weise kann man eventuell auch Tetanusantitoxine im Blute von Leuten nachweisen, die Tetanus überstanden haben, indem man Mäusen außer dem Rekonvaleszentenblut tödliche Mengen von Tetanustoxin einverleibt. Wenn die Serumtiere am Leben bleiben, die Kontrolltiere, die nur Gift erhielten, aber sterben, so läßt sich aus der Menge des Giftes, die natürlich ihrem Werte nach genau bekannt sein muß, und der Menge des Serums dessen Antitoxingehalt genau berechnen. Wichtig ist die von *Madsen* gefundene Tatsache, daß bereits während des Inkubationsstadiums des Tetanus bei Pferden Gift im Blute kreist.

Wirkungs-
weise des
Tetanustoxins.

Wenn wir nun auf die Wirkungen des Tetanustoxins etwas ausführlicher eingehen, so geschieht dies deshalb, weil wir auf Grund zahlreicher Untersuchungen, die wir namentlich *Kitasato*, *Buchner*, *Brieger*, *Behring* und *Knorr*, *Roux*, *Vaillard* und *Tizzoni* zu verdanken haben, über die Wirkungsweise dieses Giftes im Tierkörper — obwohl wir es nicht rein darstellen und uns infolgedessen über seine chemischen Eigenschaften nur unvollkommen unterrichten können — und seine Beziehungen zu dem spezifischen Antitoxin ziemlich genau orientiert sind.

Wenn man Tetanusbazillen 6—8 Tage unter streng anaëroben Bedingungen in Bouillon wachsen läßt und dann die Nährflüssigkeit

durch keimdichte Porzellankerzen filtriert, erhält man meist ein Gift, von dem schon 0·000002—0·000005 *ccm* genügen, um eine Maus von 15 *g* Körpergewicht innerhalb 4—6 Tagen unter typischen Erscheinungen zu töten. Die Toxizität der Kultur hängt außer von der Güte des Nährmediums auch von der Eigenart der einzelnen Stämme ab; sie bleibt daher mitunter hinter den eben genannten Werten zurück, kann aber gelegentlich auch größer sein. Gegenüber diesem Gifte sind die Tiere einer und derselben Art sehr gleichmäßig empfindlich. Die für Tiere verschiedener Spezies tödlichen Dosen lassen sich genau berechnen, wenn man das Körpergewicht der Tiere berücksichtigt. Man kann mit derselben Giftmenge, welche die Dosis letalis minima für 1 *g* Maus darstellt, 12 *g* Pferd, 8 *g* Meerschweinchen, 2 *g* Ziege, 1·5 *g* Kaninchen, aber nur $\frac{1}{1000}$ *g* Gans, $\frac{1}{4000}$ *g* Taube und $\frac{1}{30000}$ *g* Huhn töten.

Ist eine Giftdosis eingespritzt worden, die zur Tötung des Tieres nicht ausreicht, so tritt nur eine krankmachende Wirkung auf. Auch die letztere ist bei demselben Gift für verschiedene Tiere der gleichen Spezies stets die gleiche. Sie läßt sich berechnen, wenn man die Dosis letalis minima kennt, denn sie steht zu dieser für eine und dieselbe Tierart in bestimmter Beziehung. Für Mäuse z. B. beträgt die krankmachende Dosis $\frac{1}{3}$ der letalen Giftmenge, für Meerschweinchen $\frac{1}{6}$, für Kaninchen dagegen $\frac{1}{100}$ der Dosis letalis für die betreffende Tierart usw. Der Bruchteil der tödlichen Toxindosis, der zur Auslösung von Krankheitserscheinungen notwendig ist, ist demnach für die einzelnen Tierspezies durchaus verschieden. Die Differenz zwischen tödlicher und krankmachender Dosis nennt man den „Differenzwert“ des Giftes. Mit dem Differenzwert kann man die Empfindlichkeitsbreite einer Tierart ausdrücken.

Die Frage, auf welche Art und Weise das Krankheitsbild des Tetanus zustande kommt und wie sich dessen verschiedene Formen, die man im Tierversuch und bei der spontanen Erkrankung beobachtet, erklären lassen, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen und hat zur Aufstellung verschiedener Theorien geführt.

Für die Entstehung des lokalen Tetanus wurde eine Verankerung des Tetanusgiftes in den quergestreiften Muskelzellen von *Zupnik*, in den Endplatten der motorischen Nerven von *Brunner*, in den Endorganen der sensiblen Nerven von *Autoklatow* angenommen, während *Pochhammer* der Meinung ist, daß die Markscheiden der peripheren Teile der gemischten peripheren Nerven das Gift verankern und so die Isolierung von motorischen und sensiblen Nerven aufgehoben wird. *Goldscheider* vertritt die Anschauung, daß die Giftverankerung und die durch sie hervorgerufenen Veränderungen an dem peripheren Neuron den lokalen Tetanus bedingen, während andere Forscher wieder das Rückenmark als Ort der Verankerung betrachten und annehmen, daß das Gift zu den Ganglienzellen durch die peripheren Nerven auf dem Wege der Achsenzylinder fortschreite (*Marie* und *Morax*, *Meyer* und *Ransom*) oder auf dem Wege des Peri- und Endoneuriums (*Gumprecht*, *Stintzing*). Die Entstehung des allgemeinen Tetanus erklären *Gumprecht*, *Goldscheider*, *Zupnik* u. a. durch direkten Transport des Giftes in das Zentralnervensystem auf dem Wege der Blutbahn, während *Meyer* und *Ransom* eine ausschließlich indirekte Fortleitung durch die peripheren Nerven annehmen. Nach *Pochhammer* sollen die allgemeinen Konvulsionen direkt vom Rückenmark ausgehen.

Unter *Kolles* Leitung hat *Sawamura* alle diese Theorien in umfangreichen Tierversuchen nachgeprüft. Er stellte fest, daß die Form des Tetanus vor allem von der Menge des injizierten Toxins und der Injektionsstelle abhängig ist. Wird das Tetanusgift direkt in die Muskulatur oder unter die Haut an Stellen injiziert, wo es direkt mit dem Muskelgewebe in Berührung kommen kann, so entsteht ein Tetanus ascendens, während bei Injektion in muskelfreie Gegenden Tetanus descendens auftritt. Intramuskuläre Einverleibung großer Giftdosen hat das Auftreten einer gemischten Tetanusform zur Folge. Werden die Muskeln,

des Hinterbeines eines Kaninchens völlig enerviert, so bleibt der lokale Tetanus selbst dann aus, wenn mehrfach tödliche Giftdosen injiziert werden und das Tier schließlich an Tetanus descendens zugrunde geht. Je peripherer die Injektionsstelle liegt, desto größer ist die Dosis letalis minima und desto länger die Inkubationszeit. Bei Tieren, deren Ischiadicus durch Resektion entfernt wird, ist die im Bereich dieses Nerven einverleibte tödliche Dosis etwa 4mal so groß als bei normalen Tieren. Das Kaninchen, dessen Ischiadicus leitungsunfähig gemacht ist, geht nach intramuskulärer Gifteinverleibung an Tetanus descendens ein, das normale Tier bei gleicher Applikationsweise des Giftes an Tetanus ascendens. Die Enervation kann Tiere noch vor dem Tode schützen, wenn sie 1—1½ Stunden nach der Giftinjektion vorgenommen wird. Eine Durchschneidung der sensiblen Hautnerven eines Hinterbeines kann das Auftreten des lokalen Tetanus in diesem nicht hemmen, verlängert aber die Inkubationszeit und vermindert die Intensität. Nach der Durchschneidung der motorischen Nerven oder der Zerstörung der betreffenden Teile des Rückenmarks hört eine nicht länger als 24 Stunden bestehende Muskelstarre des Beines auf.

Nach diesen Untersuchungen muß man annehmen, daß der lokale Tetanus durch Einwirkung des Giftes auf den zu den tetanischen Muskeln gehörigen Bezirk des Rückenmarkes zustande kommt. Der Tetanus ascendens entsteht dadurch, daß das Gift sich auf dem Wege der peripheren Nervenbahnen verbreitet. Bei Tetanus descendens dagegen wird das Gift zuerst vom Blut aufgenommen und auf diesem Wege dem Zentralnervensystem zugeführt.

Bindung im
Zentralnervensystem.

Daß tatsächlich das Zentralnervensystem die Bindungsstätte ist, geht daraus hervor, daß man nach schwerer Tetanusvergiftung an Hühnern, wie *Asakawa* zeigte, das Gift in allen Körperorganen nachweisen kann, nur nicht im Zentralnervensystem. *Wassermann* und *Takaki* stellten fest, daß eine Emulsion frischen Meeresschweinchengehirns schon in der Menge von 1 ccm imstande ist, Tetanusgift bis zur 10fach tödlichen Dosis unschädlich zu machen, wenn es gleichzeitig oder kurz vor dem Gift Tieren einverleibt wird. Auch das Hirn anderer Tierarten wirkt ebenso. Nach *Doenitz'* Versuchen kommt die neutralisierende Wirkung in erster Linie der grauen Substanz des Gehirns zu; gekochtes Gehirn hat nicht die gleiche Wirkung, weil durch die Erhitzung die bindenden Gruppen des Protoplasmas der Zellen zerstört sind.

Wenn das Gift Tieren intravenös einverleibt wird, treten die Krampfstände meist gleichzeitig in allen Muskeln des Körpers auf; es besteht außerdem bei solchen Tieren eine erhöhte Reflexerregbarkeit, sodaß bei geringen Erschütterungen, Erschrecken usw. stärkere Krampfanfälle ausgelöst werden können. Durch intrazerebrale Einverleibung läßt sich ein Krankheitsbild erzeugen, dem jegliche Muskelstarre fehlt; die Tiere werden auffallend unruhig, es stellt sich Polyurie ein, und in kurzer Zeit erfolgt unter epileptiformen Krämpfen der Tod. Diese Form des Tetanus wird als „Tetanus medullaris“ oder „cerebralis“ bezeichnet. Durch die Einführung von Tetanusgift per os gelingt es selbst bei Anwendung enormer Mengen nicht, tetanische Erscheinungen hervorzurufen. Das Gift läßt sich, wenn es auch vielleicht

im Magendarmkanal zum Teil zerstört wird, in den Darmabgängen nachweisen.

Über die Natur des Tetanusgiftes, das den Eiweißkörpern nahe steht, wissen wir sehr wenig. Es ist löslich in Wasser, unlöslich in Äther, Chloroform, Alkohol. Das Tetanusgift ist an und für sich wenig haltbar. Bei längerer Aufbewahrung treten Dissoziationen ein; namentlich höhere Temperaturen, aber auch Licht, Säuren und andere Chemikalien wirken begünstigend auf diesen Prozeß ein, der eine Abschwächung der toxischen Wirkung des Giftes zur Folge hat. Eine Kenntnis der abschwächenden Wirkungen der einzelnen Agentien ist für die Antitoxingewinnung wichtig, weil es für die Immunisierung ebenso wie für die Prüfung des gewonnenen antitoxischen Serums notwendig ist, möglichst wirksame und doch konstante Gifte zu besitzen. Je nach der Stärke, in der man die schädigenden Mittel auf die Gifte einwirken läßt, kommt es schneller oder langsamer zu der erstrebten Abschwächung; es wird aber allmählich ein Gift erzielt, das in seinen Wirkungen nunmehr stabil bleibt („modifiziertes Gift“). In der Praxis wird zur Abschwächung meist Jodtrichlorid (*v. Behring*) oder *Lugolsche Lösung* (*Roux und Vaillard*) benutzt. Die modifizierten Tetanusgifte unterscheiden sich in ihrer Wirkung von den frischen Toxinen dadurch, daß ihr Differenzwert (s. S. 575) und ferner auch ihre Inkubationszeit für die einzelnen Tierarten sich verändert haben. Meist verschieben sich auch die relativen Höhen der letalen Dosis für die verschiedenen Tierarten erheblich, sodaß beispielsweise zur Tötung von 1 g Maus die gleiche Menge erforderlich ist wie für 1 g Kaninchen.

Natur des Giftes.

Wo es darauf ankommt, gleichmäßig wirkende Giftpräparate für längere Zeit aufzubewahren, empfiehlt es sich, das Gift zu konzentrieren, möglichst zu reinigen und zu trocknen. Man kann dies auf verschiedene Weise erreichen. Zur Konzentrierung wird in der Praxis am häufigsten die Ausfällung mit Ammoniumsulfat angewendet. Wenn man bakterienfreie Tetanusbouillonfiltrate mit Ammoniumsulfat sättigt, geht die gesamte Giftmenge in die grauen schmierigen Flocken über, die sich nach längerem Stehen an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln. Werden diese Massen abgehoben und auf Tontellern ausgebreitet, später aber im Vakuum getrocknet, so erhält man ein Rohgift, das noch in Mengen von 0.0000001 g eine Maus unter den typischen Erscheinungen des Tetanus in 4–6 Tagen tötet. Die großen Mengen von Eiweiß, Peptonen, Salzen usw., die dieses Rohgift noch enthält, lassen sich durch weitere Reinigungsprozesse noch entfernen. Auf diese Weise kann man schließlich Gifte herstellen, die sogar noch in dem 20. Teil der eben genannten Dosis tödlich wirken. Aber auch in dieser Substanz haben wir keineswegs schon ein absolut reines Gift in den Händen. Ein solches können wir bisher nicht darstellen.

Im Tetanusgift sind, wie *Ehrlich* zeigte, verschiedene Substanzen mit ganz verschiedener biologischer Wirkung enthalten. Das „Tetanospasmin“ ist das eigentliche krampferregende Gift, das durch seine besondere Affinität zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist. Daneben enthalten die Filtrate von Tetanuskulturen eine zweite Substanz, die zwar kein Nervengift ist, aber rote Blutkörperchen verschiedener Tierarten zur Auflösung bringt. Daß dieses „Tetanolysin“ von dem Tetanospasmin durchaus verschieden ist, geht daraus hervor, daß eine Giftlösung, die mit Blutkörperchen zusammengebracht und infolgedessen ihrer hämolytischen Wirkung beraubt wurde, ebenso krampferregend wirkt wie vorher. Beide Giftwirkungen stehen in verschiedenen Präparaten keineswegs in dem gleichen Verhältnis zueinander; gegen beide lassen sich durch geeignete Vorbehandlung an Tieren verschiedene Antitoxine gewinnen. In der Pathologie des Tetanus kommt dem Tetanolysin anscheinend eine besondere Bedeutung nicht zu.

Die natürliche Immunität gegen Tetanus, die wir bei verschiedenen Tieren, namentlich bei Vögeln und Kaltblütern, finden, beruht darauf, daß deren Ganglienzellen für das Gift keine empfindlichen Gruppen (Rezeptoren) besitzen. Wenn wir solchen refraktären Tieren

Immunität.

größere Mengen des Giftes einverleiben, sehen wir dieses lange Zeit im Organismus kreisen, ohne daß es zerstört oder gebunden wird; erst allmählich wird es abgebaut und ausgeschieden.

Anders dagegen erklärt sich die Immunität tetanusempfindlicher Tiere, denen man durch geeignete Vorbehandlung eine **künstliche Immunität** gegen Tetanus verliehen hat. Hier handelt es sich, ebenso wie bei der Diphtherie, um die Wirksamkeit spezifischer Stoffe, welche die vom Tetanusbazillus gebildeten Gifte zu neutralisieren imstande sind, also um Antitoxine. Zur Immunisierung von Tieren ist daher auch eine Vorbehandlung mit bazillen- oder sporenhaltigem Material nicht notwendig, sondern es kommt vor allem auf die Einverleibung der Toxine an.

Einer gründlichen experimentellen Prüfung ist diese letztere Frage neuerdings von *Schürmann* und *Sonntag* unterzogen worden. Vergleichende Untersuchungen der Tetanussera, die auf verschiedene Weise (durch subkutane Injektion von Tetanussporen und -bazillen bzw. von bazillen- und sporenfreiem Toxin) gewonnen waren, ließen bei der Auswertung an Mäusen keinerlei Unterschiede in der Intensität der Schutzwirkung und deren Dauer erkennen. Die Schutzkraft geht vielmehr dem Antitoxingehalt völlig parallel.

Zur Erzielung hochwertiger antitoxischer Sera eignen sich am besten Tierarten, die besonders empfindlich gegen das Gift sind.

Für Zwecke der Praxis kommt in erster Linie das Pferd in Betracht. Die Immunisierung muß äußerst vorsichtig geschehen, damit nicht Tierversuche durch Giftwirkung eintreten. Man kann auf verschiedene Weise vorgehen. Entweder verwendet man zunächst durch Hitze oder Chemikalien stark abgeschwächte Gifte und geht ganz allmählich zu stärker wirkenden Toxinen über, oder man spritzt den Tieren Mischungen von Toxin und Antitoxin ein, die einen anfangs nur sehr geringen, später aber immer steigenden Giftüberschuß enthalten. Die Immunisierung von Pferden gegen Tetanus beansprucht viel Geduld und Zeit, denn es sind 12 bis 18 Monate notwendig, um hochwertige Sera zu erzeugen.

Schutzwirkung des Tetanusserums.

Hochgradiges Tetanusserum wirkt infolge seines Antitoxingehaltes im Organismus der Tiere und des Menschen gegenüber der Tetanusinfektion oder der Einverleibung von Tetanusgift schützend und auch heilend.

Fragen wir uns zunächst nach den Ergebnissen der Tierversuche, die in ausgedehntestem Maße zur Bestimmung des Schutzwertes angestellt wurden, so steht außer allem Zweifel, daß die Schutzkraft sehr beträchtlich ist. Sobald Serum in wirksamen Mengen vor der Infektion bzw. der Gifteinverleibung gegeben wird, tritt keine Erkrankung auf, weil eben das später in den Körper eindringende Tetanusgift durch entsprechende Mengen des kreisenden Antitoxins unschädlich gemacht wird.

Heilwirkung.

Anders aber liegen die Verhältnisse, wenn die Seruminjektion nach der Vergiftung des Körpers erfolgt, wenn also Heilwirkungen durch das Serum entfaltet werden sollen. Wir sahen früher, daß das Tetanusgift zu dem empfindlichen Zentralnervensystem durch Vermittlung der peripheren Nerven, und zwar durch die motorischen Nerven geleitet wird. Wenn man dagegen Antitoxin einspritzt, so geht dieses in das Blut über — bei subkutaner Injektion sehr langsam auf dem Wege durch die Lymphbahnen, bei intravenöser Injektion direkt —, und durch das Blut wird erst allmählich eine Durchtränkung der Gewebe mit Antitoxin bewirkt. Eine Aufnahme von Antitoxin in das Zentralnervensystem und ebenso in die peripheren Nerven findet nicht statt. Es kann also nur solches Gift neutralisiert werden, das noch unresor-

biert in den Geweben liegt oder aber im Blute kreist, ohne von den motorischen Endapparaten der Nerven aufgenommen zu sein. Sobald eine tödliche Menge des Toxins bereits in die Nervenbahnen übergegangen ist, wird subkutan oder intravenös einverleibtes Antitoxin den Tod des Tieres nicht mehr verhindern können.

Die zu einer Heilwirkung bei experimentellem Tetanus nötige Antitoxinmenge ist zunächst in hohem Grade abhängig von der Toxindosis, die einverleibt wurde. Wenn die Dosis letalis minima des Toxins nur wenig überschritten wird, ist die zur Neutralisierung erforderliche Gegengiftmenge nur allmählich mit der Zeit, die seit der Gifteinverleibung verflossen ist, zu steigern; wenn aber eine sehr hohe Giftdosis gegeben wurde, genügt schon $\frac{1}{4}$ Stunde später die der Giftdosis entsprechende Menge von Antitoxineinheiten nicht mehr zur Neutralisation, sondern es müssen wesentlich größere Dosen verabfolgt werden. Doenitz zeigte, daß bei schwerer Vergiftung noch 4 Minuten nach der Giftinjektion ein geringer Überschuß des Serums ausreicht, daß aber nach 8 Minuten schon die 6fache, nach 15 Minuten die 12fache, nach 1 Stunde die 24fache Menge der neutralisierenden Antitoxindosis nötig ist. Man hat sich diese Tatsache so zu erklären, daß die Bindung des Giftes durch die Gewebe des tierischen Körpers anfangs locker ist, später aber immer fester wird und daß schließlich ein Zeitpunkt eintritt, wo auch durch die größten Antitoxingaben eine Lockerung nicht mehr gelingt. Weil aber eine Sprengung der Verbindung von Gift und Nervenzellen durch große Mengen des Antitoxins überhaupt gelingt, ist das Tetanusserum zweifellos als ein Heilserum anzusehen.

Die experimentelle Prüfung der Heilungsmöglichkeit des Tetanus hat aber ferner die Tatsache festgestellt, daß Tiere, die mit lebenden, an Holzsplittern haftenden Tetanusbazillen infiziert sind oder denen eine tödliche Dosis Tetanustoxin eingespritzt wurde, nicht mehr zu retten sind, sobald die ersten Zeichen des Tetanus auftreten, was nach einer Inkubation von 18—30 Stunden der Fall ist. Das geht aus den Arbeiten von M. Beck, Doenitz und Sawamura, die mehrfach bestätigt sind, hervor. Die beim tetanuskranken Menschen über die Heilwirkung des Tetanusserums gewonnenen Erfahrungen stehen mit den Ergebnissen dieser Tierversuche in Einklang. Allerdings liegen, worauf noch einzugehen sein wird, beim tetanuskranken Menschen die Verhältnisse günstiger als beim experimentell tetanisch gemachten Tier, weil bei ihm die Inkubation erheblich länger zu sein pflegt, als beim Tier.

Die Wertbestimmung des Tetanusantitoxins ist ziemlich kompliziert. Es werden bei der Ausführung der Prüfung 2 Reihen angesetzt, die eine mit Testgift und Standardserum, die beide in trockener Form in besonders konstruierten luftleeren Röhrchen aufgehoben werden, die zweite mit dem zu prüfenden Serum und dem Testgift. Das trockene Standardserum wird von der staatlichen Prüfungsanstalt in Frankfurt a. M. an die Serumfabriken in Röhrchen abgegeben, deren Inhalt, in einer bestimmten, für jedes Gift von Zeit zu Zeit zu ermittelnden Menge Wasser aufgelöst, in 1 ccm $\frac{1}{100}$ A. E. enthält. Das zu prüfende Serum wird gleichfalls so verdünnt, daß es, wenn die Wertigkeitsangaben der Fabrik richtig sind, annähernd in 1 ccm $\frac{1}{100}$ ebenfalls A. E. enthält. Mit je 1 ccm der Verdünnungen des Standard- und des zu prüfenden Serums x werden fallende Dosen (z. B. 0·8—1·5 ccm) des Testgiftes gemischt, und schließlich wird der Inhalt der einzelnen Fläschchen mit physiologischer Kochsalzlösung auf i. g. je 4 ccm aufgefüllt. Wenn die Mischungen $\frac{1}{2}$ Stunde lang, gegen Licht geschützt, bei Zimmertemperatur gestanden haben, wird weißen Mäusen von gleichem Gewicht (15 g) je 0·4 ccm der einzelnen Mischungen subkutan unter die Haut des rechten Hinterfußes eingespritzt. Jede der 8 Mäuse in

Wert-
bestimmung.

den beiden Parallelreihen erhält also die gleiche Menge ($\frac{1}{1000}$) Antitoxineinheiten, aber eine verschiedene Giftdosis (0.08—0.15 *cem*). Da die Giftdosen so gewählt sind, daß bei der Standardreihe alle Werte von L_0 bis L_+ (s. S. 152) vorhanden sind, kann man bei regelrechtem Verlauf der Versuchsreihen alle Phasen, Intaktbleiben (0), Krankheit (Spuren, leichte, deutliche oder starke tetanische Krümmung) und akuten Tod — wenigstens in der Standardreihe — verfolgen. Die Reihen müssen genau kongruieren, wenn der Wert der beiden Sera an Antitoxineinheiten der gleiche ist. Ist das zu prüfende Serum stärker oder schwächer als das Standardserum, so fallen die Reihen nicht zusammen, sondern bieten Unterschiede nach oben oder unten dar. Das Versuchsprotokoll auf Seite 581 gibt den Verlauf einer derartigen Prüfung wieder.

Tetanusserum wird in Deutschland in den Behringwerken, in den Höchster Farbwerken, von E. Merck in Darmstadt und im Sächsischen Serumwerk in Dresden hergestellt.

Die Gewinnung von hochwertigem Tetanusserum erfordert eine 12- bis 18monatige Vorbehandlung der Pferde, von denen dann immer nur ein Bruchteil hochwertiges Serum liefert. Es kommt in flüssigem Zustande in den Handel in Fläschchen, die 20 I. E. (Schutzdosis) oder 100 I. E. (Heildosis) enthalten. Außerdem wird es in trockenem Zustande in Fläschchen zu 20 I. E. abgegeben für Fälle, in denen es in die Wunden gestreut werden soll. Die trockene Form empfiehlt sich wegen ihrer größeren Haltbarkeit dort, wo das Serum lange Zeit vorrätig gehalten werden soll. Durch Lösung des Trockenantitoxins in der zehnfachen Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung kann man sich jederzeit ein flüssiges Präparat zu Injektionen selbst herstellen.

Schutz-
impfung.

Wenn wir nun noch nach den praktischen Leistungen des Tetanusserums fragen und zuerst auf die **Schutzimpfungen** eingehen, so sind über deren Wirksamkeit bei Tieren, namentlich bei Pferden, zuerst von *Nocard* umfangreiche Erfahrungen gesammelt worden. Die prophylaktische Anwendung des Serums hat sich hier außerordentlich bewährt und ist daher in Frankreich in der tierärztlichen Praxis schnell allgemein eingeführt worden. Sie wird besonders empfohlen vor Ausführung chirurgischer Operationen bei Tieren (Kastration) und bei solchen Verletzungen, die, wie beispielsweise tiefergehende Huferkrankungen, erfahrungsgemäß häufig durch Tetanus kompliziert werden.

Beim Menschen wird die Schutzimpfung in Friedenszeiten überall dort ausgezeichnete Dienste leisten, wo es sich um ausgedehnte Wunden handelt, die durch Staub, Erde u. dgl. beschmutzt wurden, oder aber um das Eindringen von Holzsplittern und anderen möglicherweise mit Tetanuskeimen infizierten Fremdkörpern. In dieser Beziehung verdienen auch die Filzpfpfropfen der Patronen und Platzpatronen besondere Beachtung, in denen von *Musehold* und *Bischoff* durch Verimpfung auf Meerschweinchen sehr häufig Tetanusbazillen nachgewiesen wurden.

Ein ausgezeichnetes Beispiel für den Wert der Schutzimpfung bietet eine Mitteilung von *Rosthorn*. In der Prager Frauenklinik trat Tetanus epidemisch auf, sodaß fast jede Frau nach der Entbindung an Tetanus erkrankte. Als sich auch durch Reinigung und Desinfektion der Geburtsräume die Tetanusfälle nicht verhindern ließen, wurde jeder Frau bei der Aufnahme prophylaktisch Tetanusserum eingespritzt. Von diesem Zeitpunkt an kamen neue Erkrankungen an Tetanus in der Klinik nicht mehr vor. — *Martens* hat im Krankenhaus Bethanien in Berlin bei Verletzten die Serumprophylaxe mit dem Erfolge durchgeführt, daß in $3\frac{1}{2}$ Jahren nur ein einziger Tetanusfall bei einem Kranken vorkam, dem versehentlich kein Serum injiziert war, während vor Einführung der Serumprophylaxe jährlich regelmäßig eine Anzahl von Tetanuserkrankungen bei Verletzten in dem Krankenhaus zur Beobachtung gelangten. — Eine sehr große Statistik stammt ferner aus dem Genfer Kantons-Spital. *Julliard* hat dort alle eingelieferten Verletzten, 700 an der Zahl, mit Antitoxin immunisiert mit dem Erfolge, daß nur ein einziger an einem leichten, in Heilung übergehenden Tetanus erkrankte.

A. Standardserum	B. Tetanusserum x	A. Standardserum	B. Tetanusserum x
Gifttdosis 0-08 Maus 1 (Kopf gelb) 7. IX. 0 8. IX. 0 9. IX. 0 10. IX. 0 11. IX. 0 12. IX. 0		Gifttdosis 0-12 Maus 5 (rechter Vorderf. gelb) 7. IX. Spur 8. IX. leicht 9. IX. deutlich 10. IX. " 11. IX. ziemlich stark 12. IX. stark	
Maus 1 (Kopf rot) 0 + Spürchen " Spur " "		Maus 5 (rechter Vorderf. rot) Spur — leicht deutlich stark + 4 —	
Gifttdosis 0-09 Maus 2 (Nacken gelb) 7. IX. ? 8. IX. Spürchen 9. IX. " 10. IX. " 11. IX. " 12. IX. "		Gifttdosis 0-13 Maus 6 (linker Vorderf. gelb) 7. IX. Spur — leicht 8. IX. leicht — deutlich 9. IX. deutlich 10. IX. ziemlich stark 11. IX. stark 12. IX. + 6	
Maus 2 (Nacken rot) ? — Spürchen Spur leicht leicht — deutlich deutlich ziemlich stark		Maus 6 (linker Vorderf. rot) leicht — deutlich ziemlich stark + 3 — —	
Gifttdosis 0-1 Maus 3 (Rücken gelb) 7. IX. Spürchen 8. IX. " 9. IX. Spur 10. IX. " 11. IX. " 12. IX. "		Gifttdosis 0-14 Maus 7 (rechter Hinterf. gelb) 7. IX. leicht 8. IX. leicht — deutlich 9. IX. deutlich — ziemlich stark 10. IX. stark 11. IX. + 5 12. IX. —	
Maus 3 (Rücken rot) Spürchen Spur — leicht deutlich ziemlich stark stark + 6		Maus 7 (rechter Hinterf. rot) leicht — deutlich stark + 2 1/2 — —	
Gifttdosis 0-11 Maus 4 (Steiß gelb) 7. IX. Spürchen 8. IX. Spur 9. IX. " 10. IX. leicht 11. IX. " 12. IX. "		Gifttdosis 0-15 Maus 8 (linker Hinterf. gelb) 7. IX. leicht — deutlich 8. IX. ziemlich stark 9. IX. stark 10. IX. + 4 11. IX. — 12. IX. —	
Maus 4 (Steiß rot) Spürchen — Spur leicht — deutlich ziemlich stark stark + 5 —		Maus 8 (linker Hinterf. rot) deutlich — ziemlich stark + 1 1/2 — — —	

Außerordentlich wichtig, ja geradezu unentbehrlich ist die Tetanusschutzimpfung im Kriege. Während der Expedition nach China haben sich bei den deutschen Truppen, wie *Marx* angibt, durch Anwendung des Serums bei allen Verletzten, die stark mit Straßenstaub verunreinigte Wunden davongetragen hatten, Tetanuserkrankungen, die sonst in jenem Lande sehr häufig beobachtet werden, völlig vermeiden lassen. Ebenso bewährte sich die Impfung während des spanisch-amerikanischen Krieges.

Über allen Zweifel erhaben waren die Erfolge der vorbeugenden Serumeinspritzungen während des Weltkrieges 1914/18. In den ersten Kriegsmonaten, als die vorhandenen Serumbestände den gewaltigen Anforderungen der Feldheere gegenüber nicht ausreichten, sahen wir besonders nach Verletzungen durch Artilleriegeschosse und Handgranaten, aber auch nach Verletzungen durch Infanteriegeschosse auf den verschiedensten Kriegsschauplätzen — wenn auch je nach den örtlichen Verhältnissen in sehr verschiedenem Umfange — schwerste Tetanuserkrankungen in gehäufter Zahl auftreten. Als dann aber durch Immunisierung zahlreicher Pferde für stets genügende Vorräte an hochwertigem Tetanusserum gesorgt war und die Schutzimpfung bei allen Verwundeten durchgeführt wurde, hörten die Erkrankungen mit einem Schlage auf. Die gleichen Erfahrungen wurden bei den Heeren der Verbündeten der Mittelmächte und auch bei den Feinden gemacht. Später waren Tetanusfälle, namentlich solche schwererer Art, in den Lazaretten eine große Seltenheit; sie betrafen fast stets Verletzte, bei denen die Impfung versehentlich unterblieben oder nicht den Bestimmungen entsprechend durchgeführt wurden. Statistische Angaben, die den Wert der Prophylaxe beweisen, können nicht mitgeteilt werden, aber es gibt wohl keinen Arzt, der die Tetanuserkrankungen während der ersten Kriegsmonate in den Feldlazaretten sah und mit ihnen die späteren Verhältnisse vergleichen konnte, der nicht von der außerordentlich segensreichen Wirkung der Impfungen vollauf überzeugt wäre.

Von der größten Bedeutung für den Erfolg ist es, daß die erste Seruminjektion so bald wie irgend möglich nach der Verletzung vorgenommen wird. Im Heere geschieht dies bestimmungsgemäß schon auf den Truppenverbandplätzen. Früher wurde eine einmalige Einspritzung von 20 A E für ausreichend gehalten, und sie mag es für leichtere, unkomplizierte Fälle wohl auch sein. Die weiteren Erfahrungen lehrten aber, daß die Wirksamkeit einer einmaligen Seruminjektion zeitlich eng begrenzt ist und wohl kaum länger als etwa 1 Woche vorhält. Es ist daher unbedingt erforderlich, daß bei allen stärker verschmutzten Wunden (sog. „Straßenwunden“) und im Kriege bei allen Verletzungen, bei denen das Verbleiben von Geschossteilen im Körper anzunehmen ist, nach Ablauf dieser Zeit erneut 20 A E Tetanusserum eingespritzt werden. Besonders wichtig ist die Erfüllung dieser Forderung natürlich in tetanusreichen Gegenden. Werden bei derartigen Verletzungen später — d. h. nach Ablauf der ersten beiden Wochen nach der Verwundung — noch Eingriffe notwendig, die in die Wunde eingedrungene und bis dahin latente Starrkrampferreger in Wirksamkeit setzen könnten (Nachoperationen oder schwierige Verbandwechsel), so ist vorher eine abermalige gleich große Antitoxindosis zu verabfolgen. Im Deutschen Heere war angeordnet, daß dies bis zum Ablauf des ersten Vierteljahres nach der Verletzung zu geschehen hat. Ob man in besonderen Fällen diese Zeitspanne vielleicht noch verlängern muß, um noch mehr Fälle von Spättetanus zu

verhüten, wird die Zukunft lehren. Ernsthafte Störungen infolge Serumüberempfindlichkeit sind bei diesem Vorgehen nicht zu befürchten, wenn die Einspritzungen subkutan ausgeführt werden.

In Fällen, in denen der Ausbruch des Wundstarrkrampfes durch die Schutzimpfungen nicht verhütet wird, wird die Krankheit in der Regel günstig beeinflusst und verläuft dann häufig abortiv.

Die **therapeutische Verwertung des Tetanusantitoxins** ist in der Praxis ebenfalls schon in großem Umfange erfolgt. Die Erfahrungen lauten hier, wie ja auch nach den Ergebnissen der Tierversuche zu erwarten war, weniger günstig. Je längere Zeit zwischen der Infektion und der Serumbehandlung verflossen ist, desto ungünstiger sind die Aussichten. Mit der Anwendung des Heilserums soll man sofort beginnen, wenn sich die ersten Vorboten eines ausbrechenden Tetanus (Zuckungen und Spannungs- oder Steifigkeitsgefühl in der Nähe der Wunde) zeigen. Meist wird aber die Antitoxininjektion erst vorgenommen, wenn schon ausgesprochene Krankheitserscheinungen vorliegen; sie kommt dann meist zu spät. Auch durch den Umstand, daß im Frieden leider nicht überall Tetanusserum vorrätig ist, wird die Einleitung der spezifischen Behandlung oft noch hinausgeschoben. Wenn man möglichst bald nach Ausbruch der ersten Symptome genügende Mengen des Antitoxins einspritzt, wird man zum mindesten erreichen, daß das an der Infektionsstelle neu gebildete Gift unschädlich gemacht wird.

Serum-
therapie.

Bei jeder Form der Serumtherapie muß möglichst hochwertiges Tetanusserum verwendet werden, damit die erforderlichen Antitoxindosen in verhältnismäßig nur geringen Serummengen einverleibt werden. Die Art der Injektion ist natürlich auch keineswegs gleichgültig.

v. Behring empfahl in erster Linie die subkutane Einverleibung. Diese soll, wenn man die Eintrittspforte der Erreger kennt, so vorgenommen werden, daß das Antitoxin in möglichst innige Berührung mit dem gebildeten Gift gebracht wird. Wo in der infizierten Wunde Fremdkörper vorhanden sind, ist nach deren Entfernung das umliegende Gewebe mit parenchymatösen Heilseruminjektionen zu behandeln. Auch die Bestreuung infizierter Wunden mit trockenem Antitoxin wird empfohlen und ist sicher rationell, ebenso die von *Bockenheimer* vorgeschlagene Anwendung von Salben, die neben antiseptischen Mitteln Antitoxin enthalten.

Vielfach wird das Antitoxin auch intravenös einverleibt, um eine schnellere Aufnahme in die Blutbahn zu sichern. Wenn schon vorher Serum subkutan gegeben wurde (Schutzimpfung), soll man in den nächsten 10—14 Tagen intravenöse Injektionen wegen der Anaphylaxiegefahr nicht vornehmen und auch späterhin damit vorsichtig sein. Sonst wird aber das Serum in der Blutbahn gut vertragen. Man beginne mit 200 A E, die man nach Bedarf täglich wiederholt und auch bis zu 500 A E steigern kann. Mit dem Abklingen der Erscheinungen werden die Dosen verringert. Länger als 10 Tage diese Behandlung fortzusetzen, ist nicht empfehlenswert. Daß das Serum an sich unschädlich ist, geht daraus hervor, daß z. B. *Friedmann* in 15 Tagen 136500 A E und *Meyer* in 6 Tagen 127000 A E einspritzten, ohne Schädigungen zu beobachten.

Intraspinalen Injektionen von Tetanusserum wurden zuerst von *v. Leyden* und *Blumenthal* empfohlen. Nach den Erfahrungen, die

Kümmell, Dreyfuß, Unger, Kreuter, Grundmann, Pribram, Heddäus und auch viele ausländische Autoren mitgeteilt haben, hat sich diese Art der Serumtherapie am besten bewährt. Durch Lumbalpunktion zwischen den Dornfortsätzen der oberen Lendenwirbel, die zweckmäßig in Chloroformnarkose vorgenommen wird, wird etwa soviel Liquor abgelassen, als Serum eingespritzt werden soll, und dann 100—150 A E langsam infundiert. Nachher wird Oberkörper und Kopf tief gelagert, um eine gleichmäßige und hoch hinaufgehende Verteilung des Serums zu bewirken. Das auf diese Weise in den Subduralraum eingeführte Antitoxin wird schnell in Blut und Lymphe aufgenommen und verhindert noch im Nerven wanderndes Toxin daran, das Rückenmark zu erreichen. Man kann die intraspinalen Injektionen unbedenklich im Bedarfsfalle mehrere Tage hintereinander wiederholen. Mitunter folgen ihnen erheblichere Temperatursteigerungen und auch Serumexantheme. Ernsthafte Gesundheitsstörungen treten aber bei sachgemäßer Ausführung nicht ein.

Intrazerebrale und intraarterielle Seruminjektionen, die ebenfalls versucht worden sind, haben sich nicht bewährt.

Als aussichtsvoll muß nach den früher mitgeteilten Angaben über die Fortleitung des Giftes die zuerst von *Küster* und dann namentlich von *Kocher* geübte intraneurale Einverleibung des Serums gelten, die sich allerdings nur in Krankenhäusern ausführen läßt. *Meyer* und *Ransom* sowie *Sawamura* haben gezeigt, daß auch im Tierversuch die intraneurale Injektion der subkutanen, intravenösen und intramuskulären Einverleibung des Antitoxins zweifellos überlegen ist. Auf Grund der bisher in der Literatur mitgeteilten Erfolge dieser Behandlungsmethode fordern sie, daß man bei Verdacht einer Tetanusinfektion prophylaktisch Tetanusantitoxin auch in die Nervenstämme einspritzen soll, besonders dann, wenn die Wunde an einer Oberextremität gelegen ist und das Muskelgewebe beschädigt ist. Therapeutisch ist diese Methode bei der ascendierenden und gemischten Form des Tetanus möglichst frühzeitig zusammen mit den anderen Applikationsweisen anzuwenden. Als Einzeldosis werden allgemein 100 A E angewendet.

Ein abschließendes Urteil über die Heilwirkungen des Tetanusserums überhaupt und über die Aussichten der verschiedenen Injektionsverfahren im besonderen kann man, auch bei Berücksichtigung der Erfahrungen des jetzigen Krieges, noch nicht geben, weil die statistischen Angaben nicht zahlreich genug sind und vielfach die Zahl der Antitoxineinheiten nicht berücksichtigen. Auch fehlen häufig Angaben über den Krankheitstag, an dem die Serumtherapie begonnen wurde. Eine weitere Schwierigkeit für die Verwertung der Statistiken besteht darin, daß die Tetanusmortalität offenbar bedeutende Schwankungen aufweist, über deren Ursachen wir noch nichts wissen. Es gibt Jahre, in denen leichte, auch ohne Therapie in Heilung übergehende Fälle vorwiegen, und dann wieder andere mit vielen trotz aller Therapie letal verlaufenden Fällen. Vielleicht spielen hier neben örtlichen auch klimatische Verhältnisse eine Rolle und beeinflussen das Giftbildungsvermögen der infizierenden Bazillen. Durch solche Umstände können sich auch bei großen Statistiken Fehler einschleichen, die das wahre Bild verschleiern.

v. Behring berechnete die Mortalität der mit Serum behandelten Tetanuskranken auf 40—50%, während sonst 88% der Krankheit erliegen. *Permin* hat eine Sammelstatistik über 330 Tetanuställe veröffentlicht, die auf verschiedene Weise der Serumtherapie unterworfen wurden und eine Mortalität von 62.1% ergaben. Ein besonders gut vergleichbares Material bieten in dieser Statistik 199 Kranke, die ohne Serum, und 189 Fälle, die mit Serum behandelt waren: unter ersteren starben 78.9%, unter letzteren nur 57.5%. Auch beim Tetanus der Kinder ist die Sterblichkeit von 81.6% auf 57.4% durch die Serumbehandlung herabgedrückt worden.

Wenn wir in diesen Zahlen, wie gesagt, auch keineswegs ein sicheres Bild über die Wirksamkeit der Antitoxinbehandlung erblicken können, so wird man doch bei jedem Tetanusfall nach Möglichkeit die spezifische Therapie einleiten müssen, und zwar möglichst früh und unter Anwendung wiederholter Injektionen. Mehr wie bisher sollte Tetanusserum an allen Orten, namentlich in Krankenhäusern und in Veterinäranstalten, vorrätig gehalten werden. Die Ergebnisse der behandelten Fälle sind unter Berücksichtigung aller einschlägigen Fragen (Ort und Zahl der Injektionen, Menge der Antitoxineinheiten, Art der Applikation, Prognose des Falles, Beginn der Serumbehandlung in bezug auf die Zeit der Verletzung usw.) gewissenhaft zu sammeln, dann wird mit der Zeit auch ein maßgebendes Urteil über den Heilwert des Tetanusantitoxins möglich sein.

Es sei noch betont, daß durch die Anwendung des Tetanusantitoxins anderweitige therapeutische Maßnahmen, wie z. B. die Anwendung von Narkotica (Morphium, Chloral usw.), nicht unwirksam gemacht werden.

Von den narkotischen Mitteln scheint das Magnesiumsulfat besonders wirksam zu sein. *Kocher* injizierte es in 15proz. Lösung in Mengen von 2 ccm intradural, wobei er sich auf die Beobachtungen von *Meltzer* stützte, der zuerst die krampfverhindernde Wirkung des Magnesium sulfuricum durch Tierversuche feststellte. Das in den Lumbalsack eingeführte Magnesiumsulfat soll nach *Kocher* durch lokale Wirkungen auf das Rückenmark und das Gehirn, sobald das Magnesium im Liquor nach dort gelangt, seine Wirkung entfalten. Wegen der Wirkungen des für die nervösen Zentralorgane sehr giftigen Mittels auf das Herz (Vagus?) verlangt die Methode große Vorsicht.

Größere Statistiken müssen entscheiden, ob es gelingt, mittelst dieser jedenfalls nicht ganz ungefährlichen Methode, die jetzt vielfach angewandt wird, in Kombination mit der Serumtherapie die Tetanusmortalität stark herabzusetzen.

Literatur.

- v. Lingelsheim*, Tetanus. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 4, 1912.
Nicolaier, Beiträge zur Ätiologie des Wundstarrkrampfes. Dissert. Göttingen 1885.
Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., 1889; Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh., Bd. 7.
Briegleb, Deutsche med. Wochenschr., 1887; Berl. klin. Wochenschr., 1888 und 1889.
Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilit.-Schrift. Marburg 1895.
Wassermann und *Takaki*, Berliner klin. Wochenschr., 1898.
Doenitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
v. Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Lehrbuch der Allgem. Therapie von *Eulenburg* und *Samuel*. Wien 1899. — Die Blutserumtherapie. Leipzig 1892. — Verwendung des Tetanusantitoxins in der Praxis. Deutsche med. Wochenschrift, 1900. — Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge. Bonn, Marcus & Weber, 1915.
v. Behring und *Ransom*, Über Tetanusgift und Tetanusantitoxin. Deutsche med. Wochenschr., 1898.

- Blumenthal* und *Jakob*, Berliner klin. Wochenschr., 1898.
Roux und *Borrel*, Annal. de l'Inst. Pasteur, Bd. 12, 1898.
Suter, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 52, 1907.
Nocard, Bullet. de l'acad. de méd., 1897.
Wagner, Die Fortschritte in der Serumbehandlung des Tetanus. Berl. Klin., 1908.
Meyer und *Ransom*, Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 49, 1903.
Elsässer, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 69.
Lotheissen, Wiener klin. Wochenschr., Bd. 19, 1906.
Sawamura, Experimentelle Studien zur Pathogenese und Serumtherapie des Tetanus. Arbeiten a. d. Inst. z. Erforschung d. Infektionskrankh. in Bern. H. 4. Jena, G. Fischer, 1909.
v. Eisler und *Pribram*, Tetanustoxin. Handb. d. Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Bd. 1. Jena, G. Fischer, 1908. — Tetanusantitoxin. Ebenda, Bd. 2, 1909.
Walthard, Über den lokalen Tetanus beim Menschen. Inaug.-Diss. Bern 1910.
Kocher, Heilung des Tetanus mit Magnesiumsulfat. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1912 und 1913.
Schürmann und *Sonntag*, Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Bd. 9 und 12.
Marxer, Technik der Impfstoffe und Heilsera. Braunschweig, F. Vieweg & Sohn, 1915.
Kreuter, Die moderne Behandlung des Tetanus. Beiträge z. Klinik d. Infekt.-Krankh. u. zur Immunitätsforschung. Bd. 5, 1917.
Doberer, Über Spättetanus. Wiener klin. Wochenschr., 1917, Nr. 1.
Küster und *Martin*, *Bruns* Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 112, Heft 2.
-

30. VORLESUNG.

Rauschbrand.

Der Rauschbrand (französisch Charbon symptomatique [*Arloing, Thomas*], italienisch Carbonchio sintomatico), auch fliegender Brand oder infektiöses Emphysem genannt, ist eine fast über die ganze Erde verbreitete Tierkrankheit, die vorwiegend bei jungen Rindern, Schafen und Ziegen auftritt. Der Mensch ist völlig immun gegen diese Krankheit. Sie wird vielfach mit Milzbrand verwechselt und kommt auch oft gerade an milzbrandverseuchten Orten zur Beobachtung. In früheren Zeiten ist eine derartige Verwechslung wohl noch häufiger als jetzt vorgekommen, weil es an den exakten Methoden fehlte, Milzbrand und Rauschbrand voneinander zu unterscheiden. Seitdem die Untersuchungen von *Bollinger* und *Feser*, die den Rauschbrand auch klinisch und pathologisch-anatomisch vom Milzbrand abgrenzten, und die späteren eingehenden bakteriologischen Studien von *Arloing, Cornevin, Thomas, Roux, Kitasato* u. a. zu einer genauen Beschreibung des Erregers geführt haben, ist jeder Tierarzt, der die bakteriologischen Methoden beherrscht, in der Lage, durch gefärbte Präparate und Züchtungsversuche den Nachweis der Rauschbrandbazillen und so eine zuverlässige Diagnose zu erbringen.

Wesen der
Krankheit.

Die eingehenden neueren Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben, auf die wir in der nächsten Vorlesung näher eingehen werden, haben gezeigt, daß bei Fällen von menschlicher Gasphlegmone Bakterien vorkommen, die zu den Rauschbrandbazillen in sehr nahen verwandtschaftlichen Beziehungen stehen, unter sich aber wiederum nicht ganz einheitlich sind, sondern eine Gruppe biologisch in manchen Richtungen unterscheidbarer Arten bilden. Das Gleiche gilt für die Rauschbrandbazillen. Wenn im Folgenden einfach vom Rauschbrandbazillus gesprochen wird, so ist damit der Typus dieser Gruppe gemeint, der am häufigsten angetroffen wird. Es muß aber von vornherein betont werden, daß die Ansicht von der absoluten Einheitlichkeit nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, und daß die morphologischen und kulturellen Eigenschaften je nach der Stammesart oft Abweichungen zeigen. Auch die serologische Prüfung der einzelnen Stämme läßt mannigfache Verschiedenheiten erkennen.

Die klinischen Erscheinungen der Krankheit setzen in der Regel plötzlich mit hohem Fieber ein und nehmen meist einen außerordentlich raschen Verlauf. Das wichtigste Kennzeichen stellen die Veränderungen des Unterhautzellgewebes in der Nähe der Eingangspforte der Erreger und der angrenzenden Muskelpartien dar. Es kommt zu weichen, teigigen Anschwellungen, die bei Druck ausgesprochen emphysematöses Knistern zeigen, das durch die von den Erregern gebildeten Gase bedingt wird. Meist an den Extremitäten beginnend,

Klinisches
Bild.

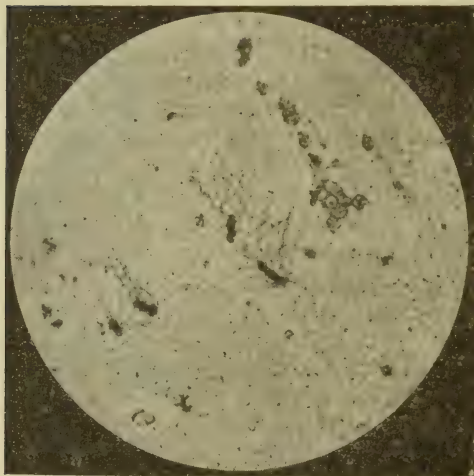
pfllegt sich dieses charakteristische Emphysem über die Bauch- und Rumpfhaut der Tiere auszubreiten. Wenn sich stärkere lokale Erscheinungen entwickelt haben, führt das Leiden innerhalb von 2—3 Tagen zum Tode.

*Sektions-
befund.*

Bei der Autopsie findet man die Kadaver der an Rauschbrand verendeten Tiere in typischen Fällen stark aufgetrieben. Das Unterhautzellgewebe ist in weitem Umfange von einem sulzigen Ödem durchtränkt, das an vielen Stellen schaumig und durch beigemischtes Blut dunkelrot aussieht. Gasblasen, die nur geringen Geruch verbreiten, lassen die Muskeln wie durchlöchert erscheinen. Die erkrankte Muskulatur sieht dunkelrotbraun, trocken und schwammig aus. Die regionären Lymphdrüsen sind meist geschwollen und von Blutungen durchsetzt. In der Brust- und Bauchhöhle findet

sich ein hämorrhagisches Exsudat. Die Pleura ist sehr oft mit trüben, roten, abstreifbaren Auflagerungen bedeckt, ebenso zeigt das Epikard meist streifige und zottige Beläge und Verklebungen. Das Herzblut und ebenso das Blut der Venen, namentlich der Jugularvenen, ist fest geronnen. Unter dem Endokard finden sich Blutaustritte in verschiedenem Umfange. Wenn die Kadaver vor der Obduktion längere Zeit gelegen haben, sind in der Regel auch an den inneren Organen charakteristische Veränderungen wahrnehmbar. Im Parenchym der geschwollenen Leber sieht man dann erbsen- bis

Fig. 120.



Rauschbrandbazillen mit Geißeln.

bohnen große ockergelbe Herde von zunderartiger, später schmieriger Konsistenz. Milz und Nieren zeigen schwarzgraue Verfärbung und eine breiartig weiche Beschaffenheit des Parenchyms. In seltenen Fällen scheinen die Muskelveränderungen ganz fehlen zu können, man ist dann nur auf die Veränderungen der serösen Häute und inneren Organe angewiesen, die auch nicht immer deutlich ausgesprochen sind.

Die Rauschbrandbazillen finden sich massenhaft in dem Ödem und in den Fibrinausscheidungen, in geringerer Menge aber auch in den inneren Organen und im Blut. Nach dem Tode vermehren sich auch vereinzelt, in den Organen befindliche Bazillen und führen unter Gasentwicklung zur Bildung der sog. Schaumorgane. An den Stellen, an denen die Bazillen in Ausstrichpräparaten zu finden sind, können sie auch durch Schnittpräparate in dem von den Gasblasen durchsetzten Gewebe in großen Mengen nachgewiesen werden.

Der **Rauschbrandbazillus**, *Bacillus sarcophyseματος bovis*, vielfach von den Tierärzten auch *Bacillus gangraenae emphysematosae* genannt (Taf. 37, Fig. 1 u. 2), ist ein 4—6 μ langes und 0.6 μ breites Stäbchen, das sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach Gram positiv färbt. Er ist beweglich und besitzt zahlreiche Geißeln, die peritrich angeordnet sind (Fig. 120). Im Tierkörper und in Kulturen lösen sich die Geißeln häufig von dem Bazillus in großen Mengen ab und verbinden sich miteinander zu dicken Zöpfen oder korkzieherartigen Gebilden (Fig. 121). Die endogenen Sporen sind oval und erzeugen, da sie sich meist an einem Ende des Bazillus befinden, Keulenformen.

Der Rauschbrandbazillus.

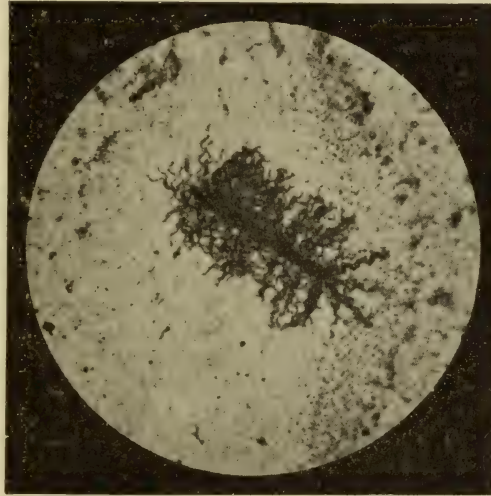
Der Rauschbrandbazillus ist ein streng anaërobes Bakterium, das zuerst von Roux (1887) und später (1889) von Kitasato reingezüchtet wurde.

Kulturelles Verhalten.

Zur Züchtung eignet sich nach Foth am besten Agar, der mit Stückchen sterilen rohen Fleisches versetzt ist. Wird solcher Agar zu Platten ausgegossen oder in hoher Schicht mit Material beimpft, das Rauschbrandbazillen enthält, und unter Wasserstoffatmosphäre bei 37° gehalten, so sieht man nach 24 Stunden in der Umgebung der entstehenden Gasblasen feinste Kolonien, die bei der Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops eine typische, linsenförmige geschlossene Form und ein feinkörniges Gefüge erkennen lassen. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Züchtung auf Gelatine. Nach den Erfahrungen v. Hibleys ist verdünnter Hirnbrei (2 Teile Hirnbrei und 1 Teil Wasser) ein ausgezeichnetes Nährmedium für Rauschbrandbazillen. Besondere Vorkehrungen zur Luftausschließung sind bei seiner Benutzung nicht erforderlich. Der Hirnbrei wird durch das Wachstum der Bazillen niemals geschwärzt. Blutserum und Serumagar sind kein sehr zusagendes Kulturmedium. Ebenso wachsen die Rauschbrandbazillen bei direkter Züchtung aus dem Tierkörper in Bouillon nur sehr schlecht. Erst nach mehrfacher Übertragung der Kulturen vermehren sie sich in Bouillon, namentlich in Zuckerbouillon, Blutbouillon oder Leberbouillon, derart, daß sie einen Bodensatz bilden und die darüberstehende Flüssigkeit mehr oder weniger klar lassen.

Auf künstlichen Nährböden entstehen regelmäßig Involutionsformen, die eine mehr oder minder starke Blähung der Zellen erkennen lassen und meist nur schwer färbbar sind. Beim Wachstum bildet der Bazillus ein charakteristisch nach ranziger Butter riechendes Gas. In dieser

Fig. 121.



Geißelzopf von Rauschbrandbazillen.

Eigenschaft steht er den Buttersäurebakterien bzw. den *Welch-Fraenkelschen* Gasbazillen nahe. *Schattenfroh* und *Grassberger* behaupten, der Rauschbrandbazillus könne sich in den *Fraenkelschen* Gasbazillen umwandeln.

Resistenz.

Während die vegetativen Formen der Rauschbrandbazillen verhältnismäßig wenig widerstandsfähig sind, zeichnen sich die Sporen durch große Resistenz aus, die aber immerhin geringer als diejenige der Sporen anderer pathogener Anaeroben ist. Getrocknetes sporenhaltiges Material bewahrt nicht nur seine Lebensfähigkeit, sondern auch seine Infektiosität und volle Virulenz jahrelang.

Toxinbildung.

Über die Giftbildung des Rauschbrandbazillus lauten die Angaben noch nicht ganz übereinstimmend. *Vallée* und *Leclainche*, *Schattenfroh* und *Grassberger* haben in ihren Kulturen lösliche Toxine, wenn auch nur in geringer Menge, nachgewiesen, mit deren Hilfe die letzteren auch ein antitoxisches Serum hergestellt haben. Andere Autoren dagegen hatten in dieser Beziehung völlig negative Resultate.

Tierpathogenität.

Bezüglich der Tierpathogenität ist zu bemerken, daß Rinder und seltener Schafe und Ziegen spontan erkranken können, während Pferde, Esel, Hunde, Schweine, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Enten, Hühner und Tauben gegen die Spontaninfektion refraktär sind. Bei Meerschweinchen gelingt eine experimentelle Infektion verhältnismäßig leicht. Schwer infizierbar sind Kaninchen, weiße Mäuse und weiße Ratten. Hier müssen schon größere Mengen von Rauschbrandmaterial in eine Hauttasche eingeführt werden, aber selbst dann gelingt es keineswegs mit Sicherheit, die Tiere tödlich zu infizieren. Auch bei Tauben und Sperlingen kann manchmal eine tödliche Rauschbrandinfektion durch Verimpfung hochvirulenter Kulturen erreicht werden.

Ist beim Meerschweinchen die tödliche Infektion gelungen, so findet man bei der Sektion ganz ähnliche Veränderungen, wie wir sie oben als für den spontanen Rauschbrand des Rindes charakteristisch beschrieben. Genauere Untersuchungen zeigen, daß die Bazillen hauptsächlich in den Lymphspalten wuchern. Die Frage, ob der sog. Geburtsrauschbrand, der bei einigen größeren Tieren, z. B. Rindern, vorkommt, eine reine Infektion mit Rauschbrandbazillen ist oder aber eine kombinierte Infektion durch Rauschbrand-, Ödembazillen und Eitererreger, darüber gehen die Ansichten noch auseinander.

Diagnose.

Eine einwandfreie **Rauschbranddiagnose** ist nur durch die bakteriologische Untersuchung zu stellen. Die Krankheitserscheinungen, die man am lebenden Tier oder am Kadaver findet, sind häufig nicht so ausgesprochen, daß man sie lediglich auf Grund des klinischen und pathologisch-anatomischen Befundes mit Sicherheit auf Rauschbrand zurückführen kann. Außerdem kommen bei Rindern Krankheiten anderer Ätiologie vor, die ähnliche Symptome bieten. Besondere Vorsicht ist geboten in Fällen, in denen charakteristische Muskelveränderungen fehlen und nur der Befund an den inneren Organen den Rauschbrandverdacht begründet.

Der Nachweis der Erreger in dem brandigen Fleisch, den fibrinösen Exsudaten, im Blut und in den inneren Organen gelingt leicht, wenn die Kadaver schon einige Zeit gelegen haben. In frischen Fällen muß man oft erst eine Anreicherung der Bazillen dadurch bewirken, daß man das Untersuchungsmaterial zunächst in den Brutschrank verbringt.

Differentialdiagnostisch ist zu beachten, daß auch bei anderen tödlich verlaufenden Krankheitsfällen der Rinder häufig rauschbrandähnliche Bakterien gefunden werden, und zwar sowohl in etwaigen verdächtigen Muskelveränderungen, als auch in den inneren Organen. Diese Bakterien haben einen ganz ähnlichen Formenkreis wie der Rauschbrandbazillus und werden mit letzterem von Ungeübten häufig verwechselt. *Foth* hat darauf hingewiesen, daß hier der Meerschweinchenversuch deutliche Unterscheidungsmerkmale bietet. Die rauschbrandähnlichen Anaeroben bilden bei Verimpfung auf Meerschweinchen auf dem Peritoneum und besonders auf der dem Zwerchfell anliegenden Oberfläche der Leber, weniger regelmäßig auch in den inneren Organen und Muskeln lange Verbände, während dies der Rauschbrandbazillus niemals tut. Außerdem wachsen jene Bazillen in der Agarplattenkultur (Zusatz kleiner Stückchen sterilen rohen Fleisches zum Agar, Züchtung unter Wasserstoff) meist üppiger als der Rauschbrandbazillus und bilden weniger geschlossene Kolonien, die bald fädige, fetzige, keulenförmige, bald verfilzte Ausläufer in die Nachbarschaft aussenden. Die Kulturen riechen nicht wie die des Rauschbrandbazillus charakteristisch nach ranziger Butter, sondern fade oder faulig stinkend. *Foth* hat sich ein Serum für differentialdiagnostische Zwecke als brauchbar erwiesen, das er an Kaninchen durch intravenöse und subkutane Vorbehandlung mit steigenden Dosen hochvirulenter 48stündiger Bouillonkulturen verschiedener Rauschbrandstämme gewann. Dieses Serum schützt, wenn es hochwertig genug ist, Meerschweinchen gegen die gleichzeitige Infektion mit Rauschbrandbazillen, nicht aber gegen die Infektion mit den rauschbrandähnlichen Anaeroben.

Für die Differenzierung des *Bacillus sarcophysematis* vom Ödembazillus kann auch der Tierversuch herangezogen werden. Kaninchen, Hühner, Schweine und Hunde lassen sich mit dem letzteren infizieren, nicht aber mit Rauschbrandkulturen. Auch Pferde sind leicht durch Infektion mit malignem Ödem zu töten, während die Injektion von Rauschbrandbazillen nur örtliche Erscheinungen (Infiltrate) bei ihnen erzeugt. Rinder, die gegen eine Infektion mit malignem Ödem immun sind, erliegen dem virulenten Rauschbrand leicht.

Für die Übertragung der Krankheit ist wichtig, daß der Rauschbrand vorwiegend das Weidevieh befällt. Der Infektionsstoff dringt bei Verletzungen meistens mit Erdbartikeln in die Wunden ein. Wahrscheinlich ist eine besondere Disposition lokaler Art erforderlich, um den Bazillen die Ansiedlung und Wucherung im Gewebe zu ermöglichen. Wenn die Sporen in normales gesundes Bindegewebe eindringen, sind sie unschädlich und werden von den Phagozyten bald beseitigt. Wenn sie aber in der Umgebung der Wunde Blutextravasate, Ödeme und sonstige Gewebsschädigungen vorfinden, wird ihnen, oft unter Mitwirkung von aeroben und anaeroben Mischinfektionserregern, die Möglichkeit der Weiterentwicklung geboten. Wir haben hier also ganz ähnliche Verhältnisse, wenn auch vielleicht nicht in so ausgesprochenem Maße, wie bei der menschlichen Gaspflegmone.

Epidemiologie.

Die Sporen des Rauschbrandbazillus sind in den oberflächlichen Bodenschichten nicht so weit verbreitet, wie die Bazillen des malignen Ödems, die fast in jeder Erdprobe nachzuweisen, d. h. also fast ubiquitär sind. Der Rauschbrand verhält sich also in dieser Beziehung ähnlich wie der Milzbrand. Ein wesentlicher epidemiologischer Unterschied zwischen diesen beiden Krankheiten besteht aber darin, daß die Rauschbrandsporen nicht vom Digestionstraktus aus infektiös wirken. Es gibt keinen Fütterungsrauschbrand. Die Seuche tritt enzootisch oder sporadisch auf und führt gelegentlich an bestimmten Orten, die durch kranke Tiere infiziert sind und an denen sich die Erreger infolge der großen Resistenz ihrer Sporen lange halten, zu gehäuften Erkrankungen. Größere Epizootien jedoch, wie wir sie beim Milzbrand beobachten, kommen beim Rauschbrand nicht vor.

*Prophylaxe
und Schutz-
impfung.*

Die **Prophylaxe** gegen die verhältnismäßig selten vorkommende Krankheit kann, ganz analog wie beim Milzbrand, wesentlich nur in der sachgemäßen Vernichtung der infektiösen Kadaver, der Absperrung und eventuell Tötung der kranken Tiere und in der Durchführung von **Schutzimpfungen** bestehen.

Wie die Untersuchungen von *Pasteur, Arloing, Courmont* und die Arbeiten von *Kitt* gezeigt haben, gelingt es, Tiere mit abgeschwächtem Infektionsmaterial gegen die spontane oder künstliche Infektion mit virulentem Rauschbrand zu immunisieren. Die Abschwächung des vollvirulenten Infektionsstoffes wird durch mehrstündige Erhitzung sporenhaltigen Fleischsaftes auf 100—140° C erzielt. Auf diese Art wird Vaccin I erhalten. Vaccin II stellt einen gleichen Fleischsaft dar, der nur auf 85—90° C erhitzt ist. Der Fleischsaft wird nach der Erhitzung getrocknet und kann lange aufbewahrt werden. Vor Ausführung der Immunisierung wird das trockene Pulver in Kochsalzlösung aufgelöst und den Tieren in kleiner Menge subkutan injiziert. Wenn auch kein Zweifel darüber bestehen kann, daß auf diese Weise sich eine gegen die natürliche, von Wunden ausgehende Infektion ausreichende Immunität erzielen läßt, so wird doch von den Gegnern der Rauschbrandschutzimpfung hervorgehoben, daß die Impfverluste oft recht erheblich sind und daß die Immunität nicht immer komplett ist.

Die Frage, ob die Schutzimpfung herangezogen werden soll, wird von Fall zu Fall danach zu beurteilen sein, ob sich das Verfahren bezahlt macht. In Nordamerika hat man in viehrefreichen Distrikten, in denen die Verluste an Rauschbrand sehr groß waren, viele Millionen von Rindern nach dieser Methode oder Modifikationen, bei denen mit Reinkulturen gearbeitet wird, immunisiert. Die Berichte lauten außerordentlich günstig, und die Impfungen werden fortgesetzt.

Da es gelungen ist, durch Immunisierung von Tieren nach dem bekannten Schema der steigenden Dosen mit Impfstoffen, die die Leibes substanz der Bazillen enthalten, ein wirksames antiinfektiöses Rauschbrandserum zu erzielen, ist auch eine Serum-Immunisierung oder kombinierte Schutzimpfung gegen Rauschbrand mit diesem Serum und gleichzeitiger Einverleibung des vollvirulenten oder abgeschwächten Infektionsstoffes vorgeschlagen worden. Inwieweit diese Methode die früheren Verfahren an Sicherheit und Billigkeit übertrifft, darüber liegen genügende Erfahrungen noch nicht vor. Das von *Schattenfroh* und *Grassberger* hergestellte angeblich antitoxische Serum hat in der Praxis als Heilmittel allerdings nicht den Erwartungen entsprochen.

Foth stellte einen neuen Rauschbrandimpfstoff „*Emphysarkol*“ her, der in 2 Formen, Typ A und F, in den Handel kommt. Der sehr kräftige Typ A ist ein gelblichweißes Pulver, enthält neben wasserlöslichen Eiweißstoffen zahlreiche, durch Hitzeeinwirkung abgeschwächte Rauschbrandsporen und ist an Fäden angetrocknet. Der schwächere Typ F besteht aus einem unabgeschwächten, durch Filtration ganz klar löslich gemachten, sporenarmen Impfstoff. Die Impfung ist eine kombinierte. Das Tier wird mit Impffäden (Typ A) subkutan am Schweif und mit gelöstem Pulver (Typ F) subkutan an der Ohrmuschel geimpft. Die Gefahr des Impftodes ist an diesen beiden Körperstellen, wo so gut wie kein lockeres Unterhautgewebe vorhanden ist, sehr gering. Die Prüfung des Impfstoffes erfolgt bei Meerschweinchen, für die die Dosis letalis minima bestimmt wird. Für die Impfung der Rinder wird $\frac{1}{4}$, für Kälber $\frac{1}{8}$ der für Meerschweinchen ermittelten Dosis letalis minima der Typen A und F zur kombinierten Impfung benutzt.

Literatur.

- v. Hibler*, Rauschbrand. Handbuch der pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 4, 1912.
Kitt, Immunität und Schutzimpfung bei Rauschbrand des Rindes. Ebenda.
Arloing, Cornevin und Thomas, Le charbon symptomatique du boeuf. 2. Ed., Paris 1899.
Grassberger und Schattenfroh, Über das Rauschbrandgift. — Die Rauschbrandschutzimpfung. — Das Rauschbrandantitoxin. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*. Jena, G. Fischer, 1908—1909.
Foth, Die Diagnose des Rauschbrandes. Zeitschr. f. Infektionskrankh. pp. der Haustiere, Bd. 6 u. 8. — Schutzimpfung: Berliner Tierärztl. Wochenschr., 1916, Nr. 11 und 1918, Nr. 18; Zeitschrift f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 10, 1911.
Bollinger, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. I.
Kitt, Der Rauschbrand. Zentralbl. f. Bakt., Bd. I, 1887.
v. Hibler, Unters. über die pathog. Anaërobier. Jena, G. Fischer, 1908.
Hutyra und Marek, Spez. Pathologie u. Therapie der Haustiere. 4. Aufl., Bd. I. Jena, G. Fischer, 1913.
-

31. VORLESUNG.

Gasödem (synonym mit Gasphegmone, Gasbrand).

Charakteri-
sierung.

Eine Wundinfektionskrankheit des Menschen, die wie der tierische Rauschbrand durch anaerobe Bakterien verursacht wird, ist das Gasödem, auch Gasphegmone, Gasbrand, Gasgangrän, emphysematöser Brand, gangränöses Emphysem genannt. Sie ist charakterisiert durch eine progrediente, mit Ödem- und Gasbildung verbundene Nekrose der Muskulatur und führt in der Mehrzahl der unbehandelten Fälle unter dem Bilde einer schweren Intoxikation zum Tode. Die Infektion schließt sich fast stets an komplizierte Frakturen und ausgedehnte, mit Quetschungen und Zerstörungen des Muskelgewebes und der Gefäße einhergehende Verletzungen der Weichteile an, wenn die Wunden mit Erde, Kleiderfetzen oder Staub verunreinigt werden, und ist aus diesem Grunde eine sehr häufige und gefürchtete Kriegskrankheit. Sie hat, da die Ansiedlungsstätte der Infektionserreger die Muskulatur ist, vorwiegend ihren Sitz an den Extremitäten, seltener am Rumpf.

An den inneren Organen gibt es, wie *Eugen Fraenkel* mit Recht betont, primäre Krankheitszustände, die mit der in den Muskeln auftretenden Gasphegmone in Parallele zu setzen wären, nicht. Die verschiedentlich als Lungengasbrand, Gasbrand der Pia mater usw. beschriebenen Veränderungen gehören nicht hierher. Nur die als Physometra bekannte Uteruserkrankung — also auch eine Muskelerkrankung — ist der Gasphegmone der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur analog zu bewerten. Wo Gasbildungen in anderen inneren Organen beobachtet werden, handelt es sich um postmortale Veränderungen (sog. Schaumorgane, vgl. S. 606), die durch die mit dem Blutstrom verschleppten Erreger hervorgerufen sind.

Über die zweckmäßigste Benennung der Infektion gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Der von *Aschoff* vorgeschlagene Name „Gasödem“ charakterisiert vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus sehr gut das Wesen der Krankheit, paßt aber klinisch weit mehr für das Anfangsbild. Der Name „Gasbrand“ wiederum kennzeichnet mehr das Schlußbild. Die von *Bier* u. a. gebrauchte Bezeichnung „Gasphegmone“ ist in mancher Beziehung sehr zutreffend, aber das wesentliche Kennzeichen jeder Phlegmone, die Eiterung fehlt beim Gasbrand, während es andererseits echte Phlegmonen mit Gasentwicklung infolge Ansiedlung aerober Keime gibt. Es ist deshalb keiner der drei vorgeschlagenen Namen für die Krankheit so zutreffend, daß man ihn als den einzig geeigneten ins Auge fassen kann. Es empfiehlt sich vielmehr, alle drei als synonym und gleichberechtigt vice versa zu gebrauchen.

Geschichtliches.

Die Infektion wurde zuerst von *Kirkland* im Jahre 1786 genauer beschrieben, danach 1853 von *Maisonneuve* näher studiert. Auch *Pirogoff* hat sie in seinen „Grundzügen der allgemeinen Chirurgie“ anschaulich geschildert. Mit Zunahme der schweren, durch Artilleriegeschosse bedingten Verwundungen hat sie in den neueren Kriegen eine immer größere Bedeutung gewonnen. Die Feststellung der Ursache dieses eigenartigen Krankheitszustandes hat schon früh das Interesse der Forscher auf sich gezogen, aber einen tieferen Einblick in die Ätiologie haben uns erst die eingehenden bakteriologischen Untersuchungen der neueren Zeit gebracht, namentlich die Arbeiten von *E. Fraenkel*, *Hitschmann* und *Lindenthal*, *Welch*, *Ghon* und *Sachs*, *v. Hibler*, *Grassberger* und *Schattenfroh* und während des Weltkrieges 1914/18 die Arbeiten von *Aschoff* und seinen Mitarbeitern, ferner von *Klose*, *v. Wassermann* und *Ficker*, *Kolle*, *H. Sachs*, *Pfeiffer*, *Conradi* u. a.

Auf die Entwicklung der ätiologischen Anschauungen, die auch heute noch keineswegs völlig geklärt sind, können wir hier im einzelnen nicht eingehen; nur in kurzen Zügen soll das Wichtigste über die Entdeckung und Bewertung der verschiedenen als Gasödemerreger angesehenen Mikroorganismen skizziert werden.

Systematische Untersuchungen über die Erreger der Krankheit stellten (nach den Darlegungen *Aschoffs*) zuerst *Chauveau* und *Arloing* im Jahre 1884 an. Sie stellten als Erreger der „Septicémie gangréneuse“ den Vibrion septique *Pasteurs* fest, der mit dem von *R. Koch* und *Gaffky* bei Fällen von sog. malignem Ödem (1881) gefundenen und näher studierten *Bacillus oedematis maligni* identifiziert wurde. Da die Kenntnis des letztgenannten Bazillus und der von ihm hervorgerufenen Krankheit für die Frage der Gasbrandätiologie von großer Bedeutung ist, muß zunächst eine kurze Besprechung des malignen Ödems eingeschaltet werden.

Malignes Ödem.

Das **maligne Ödem** ist eine gelegentlich bei Tieren und in seltenen Fällen auch beim Menschen beobachtete Wundinfektionskrankheit, die in der vorantiseptischen Zeit wohl häufiger vorkam, als heutzutage. Es entsteht dann, wenn Wunden durch Erde und Schmutz, die Sporen der Krankheitserreger enthalten, verunreinigt werden und den letzteren günstige Entwicklungsbedingungen bieten. Nach den in der Literatur niedergelegten Krankheitsbeschreibungen scheint die Infektion bei Mensch und Tier häufiger auch durch Injektion verunreinigter Flüssigkeiten veranlaßt worden zu sein. Jetzt, wo alle zu Heilzwecken injizierten Sera und Medikamente durch Erhitzung oder Zusatz von Antisepticis sterilisiert werden, gehören derartige Infektionen zu den größten Seltenheiten.

Der Erreger der Krankheit wurde von *Koch* und *Gaffky* als ein wohlcharakterisierter anaerober Bazillus geschildert, der sich vom Rauschbrandbazillus vor allem durch seine pathogene Wirkung bei Tieren unterscheidet. *R. Koch* fand ihn in der Erde, in Faulflüssigkeiten, im faulenden Blut und im Staub, den er vom Heu abklopfte; er hat ihn aber nicht isoliert. Dieser ursprüngliche *Bacillus oedematis maligni* ist heute nirgends mehr vorhanden, sodaß manche berechtigten Fragen und Zweifel über seine Natur und seine Zugehörigkeit zu den durch die späteren Forschungen festgestellten Anaerobengruppen nicht mehr restlos geklärt werden können. So viel steht aber heute fest, daß dieser Bazillus nicht ein scharf abgrenzbarer und in seinen Artmerkmalen konstanter Infektionserreger, sondern einer Gruppe von Anaeroben zuzuzählen ist, deren einzelne Vertreter zwar sehr nahe verwandt, aber dennoch durch gewisse morphologische, kulturelle und biologische Verschiedenheiten oft differenzierbar sind.

Spontan können Pferde, Schafe und Rinder an malignem Ödem erkranken. Der experimentellen Infektion sind fast alle Tierarten, auch die gebräuchlichsten Laboratoriumstiere, Kaninchen, Mäuse und Meerschweinchen, zugänglich; nur Rinder sind fast völlig refraktär. Beim Meerschweinchen entsteht nach der Einspritzung von Kulturaufschwemmungen in das Subkutangewebe ein nach den Untersuchungen von *R. Koch* und *Gaffky* sehr charakteristischer Krankheitsprozeß, dem die Tiere in kurzer Zeit erliegen. Bei der Obduktion findet man eine reichliche Durchtränkung des subkutanen Gewebes und der darunter befindlichen Muskulatur mit einer serösen, blutig gefärbten Flüssigkeit, in der die Bazillen in reichlicher Menge vorhanden sind. Es handelt sich also beim Meerschweinchen, worauf *Koch* besonders hinweist, um die Entstehung eines fortschreitenden Ödems

ohne Bildung von Gasblasen. Während des Lebens dringen die Bazillen nicht in die Blutbahn ein. Es liegt somit keine Septikämie vor, sondern ein lokaler, wenn auch örtlich fortschreitender Krankheitsprozeß. Nach dem Tode des Tieres vermehren sich die Erreger schnell und sind dann im Blute in großer Zahl anzutreffen.

Das „maligne Ödem“ als besondere Krankheit — namentlich beim Menschen — abzugrenzen, ist nach den neueren Untersuchungen kaum noch berechtigt. Es ist erwiesen, daß bei Tieren gleiche Prozesse, wie sie als charakteristische Folgeerscheinungen der Infektion mit dem *Bacillus oedematis maligni* beschrieben sind, auch durch andere Bakterien aus der großen Gruppe der Gasödemerreger erzeugt werden können und daß andererseits Anaëroben, die bei genauester Prüfung als dem *Kochschen* Ödembazillus identisch angesehen werden müssen, bei typischen Fällen von Gasphegmone vorkommen. Die ersten menschlichen Erkrankungsfälle, die als „malignes Ödem“ angesprochen wurden, sind von *Brieger* und *Ehrlich* beschrieben worden. Sie waren im Anschluß an eine subkutane Injektion von Moschustinktur aufgetreten, die offenbar durch sporenhaltigen Staub verunreinigt war. Die Ödemflüssigkeit war auch in diesen Fällen mit kleinen Gasblasen durchsetzt. Auch *Brieger* und *Ehrlich* haben den Bazillus nicht reingezüchtet, sondern nur mikroskopisch bzw. durch Tierversuche nachgewiesen. Auf die Bedeutung der sog. Ödembazillen wird später einzugehen sein.

Einen wesentlichen Fortschritt in unseren Kenntnissen über die Ätiologie der Gasphegmone brachten die Untersuchungen von *Eugen Fraenkel*. Dieser Autor isolierte im Jahre 1892 aus Fällen von menschlicher Gasphegmone einen unbeweglichen, unbegeißelten, Gram-positiven, anaëroben Bazillus, den er *Bacillus phlegmones emphysematosae* nannte. Dieser Bazillus, der sich als identisch mit dem ein Jahr vorher von *Welch* in den sog. Schaumorganen der Leiche entdeckten *Bacillus aërogenes capsulatus* erwies und meist kurz als *Welch-Fraenkelscher* Gasbazillus bezeichnet wird, ist in der Folgezeit von allen Autoren, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, als einer der Gasphegmoneerreger anerkannt worden. Der von *Fraenkel* auch heute noch vertretene Standpunkt jedoch, daß für den menschlichen „Gasbrand“ im wesentlichen nur dieser Mikrobe als Erreger in Betracht komme, daß andere Anaëroben nur in seltenen Ausnahmen gefunden würden und daß deshalb nur solche Fälle als „Gasbrand“ angesprochen werden dürften, bei denen der *Welch-Fraenkelsche* Bazillus nachgewiesen sei, alle übrigen unter demselben Bild verlaufenden Erkrankungen aber als „malignes Ödem“ zu bezeichnen sind, hat sich als unhaltbar erwiesen.

Wir wissen heute, daß außer dem *Bacillus phlegmones emphysematosae* auch andere Anaëroben aus der Gruppe des *Bacillus oedematis maligni* (kurz „Ödemgruppe“) oder, noch weitfassender ausgedrückt, der Rauschbrandgruppe Gasphegmone erzeugen können und daß das Gleiche zutrifft für anaërobe Fäulnisbakterien, die Eiweiß unter Bildung von stinkenden Gasen zersetzen und aus diesem Grunde von der Mehrzahl der Autoren als „Putrifikus-Gruppe“ der Ödemgruppe gegenübergestellt werden.

Klinisches
Bild des Gas-
ödems.

Das Krankheitsbild der Gasphegmone beim Menschen kann in seinen Erscheinungen und seinem Verlauf mannigfache Verschiedenheiten aufweisen. Diese sind im wesentlichen abhängig von der Art der Verwundung und den durch sie geschaffenen mehr oder minder günstigen Bedingungen für die Ausbreitung des Infektionsprozesses, von der Widerstandskraft des Verletzten, die wiederum von dem Zeitpunkt der sachgemäßen Wundversorgung, den Schädigungen des Transportes der Verwundeten usw. beeinflusst wird, und naturgemäß auch von der Eigenart, Menge und eventuell Mischung der in der Wunde angesiedelten Infektionserreger. Bevor auf die eigentliche Pathogenese eingegangen werden soll, seien zunächst die klinischen Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Befunde kurz besprochen.

Zu Beginn der Erkrankung findet man — nach *Bier* mitunter schon wenige Stunden nach der Verletzung — meist nur leichte Schwellung und Rötung der Wunden. Diese entleeren ein geringes,

mehr oder weniger übelriechendes Sekret, dem sich vereinzelte Gasblasen beimischen, wenn man leicht mit dem Finger über die Wundumgebung wegstreicht. Über besondere Schmerzhaftigkeit wird nur hier und da geklagt, sie kann auch bei schweren Infektionen fehlen. Häufig erhält man beim Beklopfen des infizierten Gebietes einen eigenartigen, durch die Gasentwicklung im Gewebe bedingten Schachtelton; aber auch dieser kann, namentlich bei der tiefen Gasphegmone, fehlen, weil der Gasbildung eine ausgedehnte ödematöse Durchtränkung des Körpergewebes als natürlicher Schutzwall gegen die Infektion vorausgeht. Das örtliche Krankheitsbild steigert sich dann gewöhnlich rasch unter mehr oder minder fortschreitender gelbroter bis brauner oder auch bläulicher Verfärbung der Haut und Zunahme der ödem- und gashaltigen Infiltration, die sich durch Beklopfen und Knistergefühl nachweisen läßt. Sehr oft, namentlich nach längerem Transport der Kranken, sieht man auch ausgedehnte brettharte Anschwellungen der Gliedmaßen. Menge und Gasgehalt des ausfließenden Wundsekretes steigern sich, die Wunden selbst sind stark geschwollen und mißfarbig, zeigen aber keine eigentliche Entzündungsröte.

Unter den Allgemeinerscheinungen fällt zunächst eine eigenartige zunehmende Hautblässe auf, die einen Stich ins Gelblichgraue zeigt, ohne jedoch einen ikterischen Eindruck zu machen. Sie wird durch hämolytische Vorgänge bedingt. Die Kranken sind müde und matt und klagen über Durstgefühl und Appetitmangel. Die Körpertemperatur kann leicht erhöht sein, aber auch normale oder sogar subnormale Werte aufweisen. Der Puls schnellt bald auf 140—150 Schläge in der Minute hinauf und wird auffällig klein und dünn, oft auch unregelmäßig. Charakteristisch ist auch bei den gutartig verlaufenden Fällen ein durch beschleunigte und vertiefte Atmung gekennzeichneter Lufthunger, der sich bei tödlichem Ausgang fast regelmäßig in den letzten Lebensstunden zu einer ausgesprochenen, oft sogar hochgradigen Atemnot steigert. Häufig werden ausgebreitete bronchitische Erscheinungen beobachtet, mitunter auch Erbrechen. Das Bewußtsein ist fast stets bis zum Tode erhalten. Manche Kranken sind sich der Schwere ihres Leidens vollauf bewußt, in der Regel geht die anfängliche Unruhe aber in eine auffällige Euphorie über.

Bei der Bewertung des klinischen Krankheitsbildes muß man im Auge behalten, daß der örtliche Befund sehr oft im größten Gegensatz zu der Schwere der Allgemeinerscheinungen steht. „Gas und Ödem sind nicht maßgebend dafür. Man sieht stark mit Gas aufgetriebene ödematöse Glieder bei gutem Allgemeinbefinden der Kranken schnell und vollständig ausheilen, dagegen andere Fälle, wo Ödem und Gas auch bei der bald nach dem Tode ausgeführten Sektion in ganz geringem Maße vorhanden und die sichtbare Erkrankung nur wenig vorgeschritten war. Trotzdem gingen die Erkrankten schnell zugrunde. Man macht hier dieselbe Erfahrung, wie z. B. bei der Sepsis: die Entwicklung der Bazillen und ihrer Gifte erfolgt so schnell, daß die anatomischen Veränderungen, die wir mit bloßem Auge sehen, damit nicht Schritt halten können“ (*Bier*). Der Tod der Kranken erfolgt meist durch Herzschwäche unter Lufthunger.

Die Mortalität der Gasphegmone betrug im Frieden nach *Kümmell* 85%. Während des Krieges hat sich dank der allmählichen Vervollkommnung der chirurgischen Behandlungsmethoden, die in weitgehendster Freilegung der infizierten

Wunden und Ausräumung aller nekrotischen Massen, Stauung und nötigenfalls rechtzeitiger Amputation bestehen, die Sterblichkeit im allgemeinen auf etwa 33% gestellt (*Franz*). Die von vornherein einen schnell fortschreitenden Charakter zeigenden, foudroyant verlaufenden Fälle enden fast alle tödlich.

Obduktions-
befunde.

Das **pathologisch-anatomische Bild** ist charakterisiert durch das Ödem, die Gasbildung und die regressiven Veränderungen im Bereiche des Primäraffektes. Alle diese Veränderungen können in den einzelnen Fällen in verschiedener Mächtigkeit und in verschiedenem Verhältnis zueinander ausgebildet sein und bedingen in ihrer Gesamtheit die großen Unterschiede in den Leichenbefunden bei den an Gasphlegmone Verstorbenen. Das Bild wechselt vor allem sehr nach dem Zeitpunkte der Obduktion. Je längere Zeit nach dem Tode diese vorgenommen wird, um so stärker pflegt die Gasentwicklung in den Weichteilen und auch in den inneren Organen zu sein, je früher seziiert wird, um so deutlicher tritt das Bild des Ödems neben dem der Gasphlegmone hervor. Nach den reichen Erfahrungen *Aschoff's* ist es unmöglich, nach den so wechselnden Sektionsbefunden irgendeine Grenze zwischen sog. malignem Ödem und Gasphlegmone beim Menschen zu ziehen.

Aschoff konnte an frischen Leichen in bezug auf anatomische Veränderungen und Bazillengehalt der Gewebe ein dreifaches Zonengebiet unterscheiden: 1. das Gebiet der Infektionsstelle, des Primäraffektes, meist noch durch den Fremdkörper (Geschoß, Splitter, Tuchfetzen) im schmierig belegten Schußkanal charakterisiert, mit mehr oder weniger starker Gasbildung in Unterhautbindegewebe und Muskulatur. Letztere zeigt eine schmutzig-graue Farbe und ist bald feucht und schmierig, bald trocken und zundrig, je nach der Gasbildung. Je mehr Gas entwickelt wird, um so mehr dünstet das Ödem ab und der Muskel wird trocken; je weniger Gas gebildet wird, um so mehr kommt es zur einfachen Auflösung des Muskels in dem Ödem. Man findet in dieser Zone massenhaft Gasödembazillen, zum großen Teil sporenhaltig, und auch nackte Sporen. Vielfach sind die Bazillen von Leukozyten phagozytiert. — 2. anschließend an diese zentrale Zone, innerhalb deren in seltenen Fällen auch reichliche Eiterbildung, meist durch Mischinfektionserreger verursacht, in der gleichzeitig gashaltigen Unterhaut zu sehen ist, eine in der Breite sehr wechselnde Zone des ausgesprochenen hämolytischen oder blutigen Ödems, besonders durch die schmutzig-rote Färbung des subkutanen Fettgewebes charakterisiert, gelegentlich Gasbläschen enthaltend oder ganz von Gasmassen durchsetzt. Ödem und Gas ziehen sich hauptsächlich an der Grenze des Fettgewebes gegen die Faszie oder im Gebiet der intermuskulären Bindegewebscheiden entlang. In dieser Zone finden sich nur Bazillen ohne Sporen. — 3. eine unter Umständen mehrere Hände breite und in manchen Fällen ebenfalls von Gasblasen durchsetzte Zone mit gelblichem, oft zitronenfarbigem Ödem und klarem Aussehen des Fettgewebes. Dieses periphere reine Ödem enthält gar keine oder ganz verschwindend wenige Bazillen und ist als ein vorwiegend toxisch entstandenes anzusehen. Die hier nachweisbaren Gasblasen können aus den mehr zentral gelegenen gashaltigen, unter starkem Druck stehenden Partien dorthin gepreßt und geschoben sein.

Von *Hitschmann* und *Lindenthal* werden die Veränderungen bei Gasödem sehr prägnant folgendermaßen geschildert:

„Die erkrankte Partie, z. B. eine Extremität, ist in ausgesprochenen Fällen auf mehr oder minder weite Strecken hochgradig verändert, sehr lebhaft an das Aussehen fauler Leichenteile erinnernd. Die Haut ist im Bereiche der kranken Extremität zumeist bleigrau bis dunkelgrau, manchmal auch mit einem Stich ins Grüne; die Epidermis ist häufig in Form von Blasen, die mit einer dunkelbraunroten Flüssigkeit gefüllt sind, abgehoben oder sie hängt in Fetzen herab und fehlt dann auf mehr oder minder weite Strecken. Die subkutanen Venen scheinen als dunkle Stränge durch. Wo die Epidermis fehlt, ist das Corium bald vertrocknet, braun, pergamentartig, oder es ergießt sich darüber eine

Flüssigkeit. Die Haut ist von ihrer Unterlage durch Gas und Flüssigkeit abgehoben und man hat beim Tasten das Gefühl, als ob man ein Luftkissen palpieren oder Schnee zusammenpressen würde. Schneidet man ein, so entweicht das Gas und es entleert sich daneben eine geruchlose oder mehr oder minder deutlich sauer riechende, an ranzige Butter erinnernde, licht- bis dunkelbraun gefärbte, seröse Flüssigkeit. Überall, wo sich lockeres, interstitielles Gewebe befindet, ist Gas und Flüssigkeit am reichlichsten vorhanden.

Die Muskulatur ist in ihrer Farbe ebenso wie in ihrer Konsistenz verändert, zumeist ist sie braun, manchmal dunkelbraun, ein anderes Mal lichtgelb, lehmig, wie gekocht aussehend, dabei ist sie morsch und brüchig, oft zunderartig zerfallend; oder sie ist sehr stark durchfeuchtet, dann ist sie aber auch nicht morsch und brüchig, sondern matsch bis zerfließend. Mit der Konsistenz geht Hand in Hand die Gasbildung. Die Muskeln sind ebenso wie die anderen Gewebe von zumeist kleinen Gasblasen durchsetzt; sind die letzteren sehr reichlich vorhanden, so pflegt die Muskulatur lehmig oder wie gekocht auszusehen und trocken zu sein. Auch sonst scheint zwischen Flüssigkeitsmenge und Gasbildung ein gewisses Verhältnis zu bestehen. Fast überall sind Blutungen vorhanden. Diese Veränderungen beschränken sich bald auf die von der Verletzung betroffene Extremität, bald reichen sie bis an den Stamm hinauf. Am weitesten dringt die Gasbildung vor.“

Der Leichenbefund und ebenso die histologischen Untersuchungen der Organe geben keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme, daß es sich bei der Gasphegmone um eine septische Allgemeininfektion handelt. In diesem Sinne spricht vor allem auch das Verhalten der Milz, die in allen unkomplizierten Fällen in Größe, Aussehen und Konsistenz einen regelrechten Befund zeigt. Es handelt sich vielmehr im wesentlichen um einen lokalen Krankheitsprozeß. Der Tod der Kranken wird durch die Toxine verursacht, die von den an und in der Umgebung der Infektionsstelle sich vermehrenden Infektionserregern gebildet werden. Ob und inwieweit neben diesen Bakterientoxinen vielleicht auch histogene, durch die brandige Gewebszerstörung entstehende Giftstoffe eine bedeutungsvolle Rolle spielen, ist noch nicht genügend geklärt. Die Tatsache, daß die Gasödembazillen häufig auch im Blute der Kranken — nicht nur agonal, sondern oft auch bei gutartig verlaufenden Fällen — nachzuweisen sind, berechtigt keineswegs zur Annahme einer Septikämie; sie erklärt aber andererseits die allerdings verhältnismäßig selten beobachtete metastatische Entstehung von Gasödemherden an Körperstellen, die von dem Primäraffekt weit entfernt und durch völlig gesunde Gebiete von ihm getrennt sind.

Wenn wir nunmehr das Wesen des Krankheitsprozesses einer näheren Betrachtung unterziehen, so bieten sich hier mannigfache grundsätzliche Unterschiede gegenüber den meisten echten Infektionskrankheiten. Die Gasphegmonebazillen sind, worauf besonders *Westenhöfer*, *v. Wassermann*, *Bier*, *Kolle* u. a. hingewiesen haben, nicht in Parallele zu setzen mit den echten virulenten Infektionserregern (*Streptokokken*, *Staphylokokken* usw.), die sich in jeder Wunde, in die sie gelangen, ansiedeln und, sofern sie genügende Virulenz besitzen, dort in jedem Falle örtliche oder fortschreitende Infektionsprozesse hervorrufen. Sie werden zweckmäßig im

Patho-
genese.

Gegensatz zu diesen eigentlichen Wundinfektionserregern als toxische Saprophyten bezeichnet.

Vieles spricht dafür, daß die Gasphegmoneerreger ursprünglich aus dem Darm von Menschen und Tieren stammen. Sie werden mit dem Kot in den oberen Bodenschichten verbreitet und können hier vermöge ihrer Sporen ein saprophytisches Dasein führen. Wenn sie mit dem Schmutz in Wunden übertragen werden, siedeln sie sich hier zunächst als Saprophyten an und wuchern auf den schlecht durchbluteten, nekrotischen Gewebstrümmern.

Zum Zustandekommen der fortschreitenden Infektion müssen bestimmte Bedingungen gegeben sein, deren wichtigste folgende sind: 1. große Wunden, mit Zerfetzung, Quetschung und Zerstörung von Geweben, namentlich Muskelgewebe, Zerstörung von Gefäßen, die zu schweren Zirkulationsstörungen und zu Nekrose führt; Hineingelangen von Fremdkörpern und Schmutz in die Wunden, Bildung von Blutgerinnseln, die für die Infektionserreger einen besonders guten Nährboden abgeben; 2. gleichzeitiges Eindringen von aeroben Wundinfektionserregern, die nicht nur die Anaerobie begünstigen, sondern auch die Gewebe und den Gesamtorganismus für die anaerobe Wundinfektion disponiert machen; 3. allgemeine Schwächung der Widerstandsfähigkeit des Verletzten durch Shock, Blutverlust, schwierigen oder langdauernden Transport, Hunger usw.; 4. spät einsetzende Wundversorgung. Diese Bedingungen sind fast ausschließlich im Kriege gegeben. Wir hatten schon erwähnt, daß sich das Gasödem in der Regel nur an schwere Verwundungen, also Granat-, Minen- und Querschlägerverletzungen anschließt, die meist eine stärkere Zerfetzung der Gewebe, Trümmerfrakturen und eine Verschmutzung der Wunde mit Erde, Kleiderfetzen usw. zur Folge haben. In Friedenszeiten kommen derartige Verletzungen ja auch vor, besonders bei Unglücksfällen in landwirtschaftlichen Betrieben, durch Überfahren usw., aber sie sind doch immerhin selten, und bei ihnen sind die oben genannten Bedingungen für die Entwicklung der Krankheit wohl nur ausnahmsweise so vollzählig gegeben, wie bei den Kriegsverletzungen. Die Muskeln sind hier zwar wohl auseinandergedrängt und gequetscht, aber nicht so zertrümmert und zerrissen wie bei den Schußwunden; vor allem setzt hier die Wundversorgung meist schneller ein. Es ist deshalb durchaus verständlich, daß das Gasödem im Frieden eine nur sehr untergeordnete Bedeutung hat und nur im Kriege zu einer derartigen Häufung der Fälle führt, wie wir sie 1914—1918 in den Lazaretten erlebten.

Die Häufigkeit, in der die Infektion auftrat, war auf den einzelnen Kriegsschauplätzen sehr verschieden. *Franz* hat für eine große Truppeneinheit, die in Frankreich, Rußland und Serbien kämpfte, an einem Material von über 23000 Verwundeten einen Prozentsatz von 0.3 errechnet. Diese Zahl wird allerdings noch wesentlich verringert, wenn man die einzelnen Wunden als Infektionspforten in Betracht zieht und bedenkt, daß bei Granatsplitterverletzungen der einzelne Mann oft nicht eine, sondern 10, 20 und manchmal noch mehr Einzelwunden davontrug.

Der Hinweis *Fraenkels*, daß mitunter Gasbrand sich auch an geringfügige Verletzungen, die ohne nennenswerte Gewebsschädigungen verliefen, anschließen kann, soll nicht bestritten werden, aber derartige Fälle bilden sicherlich größte Seltenheiten und sind wohl durch besonders günstige Ansiedlungsbedingungen für die Infektionserreger bzw. eine besondere Disposition des betreffenden Individuums zu erklären. Die pathogene Kraft der Gasödembazillen ist an sich gering, und das lebens-

kräftige, gut durchblutete Gewebe greifen sie in der Regel nicht an. „Ihre Domäne ist die in ihrer Lebensfähigkeit geschwächte, in Nekrobiose befindliche Muskulatur“ (*Pfeiffer und Bessau*). Wenn man unversorgte Kriegswunden bakteriologisch untersucht, findet man je nach dem Grade der Verschmutzung und dem Alter der Wunde Gasödemerreger in mehr oder weniger großer Häufigkeit, oft fast in Reinkultur; es entwickelt sich aber, auch wenn die Ansiedlungsbedingungen für die Bazillen günstig sind, nur bei einem kleinen Prozentsatz dieser Fälle ein Gasödem. Auch diese Tatsache ist ein Beweis dafür, daß die Gasödembazillen keine eigentlichen Infektionserreger sind. Daß auch bei schwersten Artilleriegeschosßverwundungen trotz der Infektion der Ausbruch der Krankheit verhütet werden kann, wenn frühzeitig die Wunde gut versorgt und jeder Fremdkörper und alles nekrotische Gewebe entfernt wird (chirurgische Prophylaxe), ist eine allgemein anerkannte kriegschirurgische Erfahrungstatsache.

Die Ätiologie der Gasphegmone ist, wie aus den früheren Darlegungen schon hervorgeht, keine einheitliche. Diese schon vor dem Kriege auf Grund der Arbeiten von *Ghon* und *Sachs*, *v. Hübner*, *Grassberger* und *Schattenfroh*, *Passini* u. a. von der Mehrzahl der Forscher anerkannte Auffassung ist durch die umfangreichen Kriegserfahrungen zu einer unumstößlichen Tatsache geworden. Aus den auf den verschiedensten Kriegsschauplätzen von zahlreichen Autoren an einem großen Krankenmaterial durchgeführten Untersuchungen geht zunächst zweifelsfrei hervor, daß die von *E. Fraenkel* vertretene Ansicht nicht zu Recht besteht, daß der Gasbrand eine klinisch und pathologisch wohlcharakterisierte Krankheit sei, als deren alleiniger Erreger der *Welch-Fraenkelsche* *Bacillus phlegmones emphysematosae* angesehen werden könne. Es zeigte sich, daß auch andere Anaëroben, die von diesem Bazillus scharf abgrenzbar sind, die Krankheit verursachen können, daß aber überhaupt die Erreger der Gasphegmone nicht einzelne, sich in ihren morphologischen, biologischen und serologischen Eigenschaften stets gleichbleibende Mikroorganismenarten darstellen, sondern vielmehr einer bestimmten Anaërobengruppe, nämlich der Gruppe der sog. Buttersäurebazillen (*Grassberger* und *Schattenfroh*) angehören, innerhalb deren es die mannigfachsten Übergänge gibt.

Welche Bedeutung den einzelnen Typen der Gasödembazillen für das Zustandekommen des Infektionsprozesses zuzuschreiben ist, ist schwer zu entscheiden. Wir haben bereits erwähnt, daß bei der Mehrzahl der Fälle mehrere von ihnen gleichzeitig im Wundsekret gefunden werden. Die Symbiose spielt also bei der Entwicklung der Anaërobier zweifellos eine große Rolle. Nach den Tierversuchen, die mit Reinkulturen vorgenommen wurden, muß man annehmen, daß die Bakterien der *Welch-Fraenkel*-Gruppe und der Ödemgruppe, wenn sie auch eigentlich toxische Saprophyten sind, unter den oben erwähnten, für ihre Ansiedlung und Vermehrung im Körper nötigen Bedingungen das Krankheitsbild der Gasphegmone hervorrufen können. Ob aber die Bakterien der Putrifikusgruppe für sich allein, d. h. ohne gleichzeitige Anwesenheit von Angehörigen der nicht putrifizierenden Arten, dazu imstande sind, diese Frage ist einstweilen noch nicht mit Sicherheit zu beantworten.

Die in der Literatur mehrfach mitgeteilten Beobachtungen, daß auch aërobe Bakterien Gasphegmone erzeugen könnten, z. B. *Bacterium coli commune* und

Ätiologie.

Bacterium vulgare, halten einer strengen Kritik nicht stand. Wenn auch derartige Bakterien mitunter bei Krankheitsprozessen der Menschen und Tiere gefunden werden, die mit den als Gasbrand, malignes Ödem usw. bezeichneten Erkrankungen manche klinische Erscheinungen und pathologisch-anatomische Veränderungen gemein haben, so ist doch in keinem Falle der exakte Beweis erbracht, daß sie für sich allein einen Infektionsprozeß zu erzeugen imstande sind, wie ihn der foudroyante Gasbrand bildet (*Ghon*). Daß aërobe Bakterien der verschiedensten Art als Mischinfektionserreger oder Begleitbakterien in den Krankheitsherden bei Gasbrand sehr häufig anzutreffen sind, ist bekannt. Als eigentliche Gasphegmoneerreger kommen jedoch nur anaërobe Mikroorganismen der nunmehr zu charakterisierenden Gruppen in Betracht.

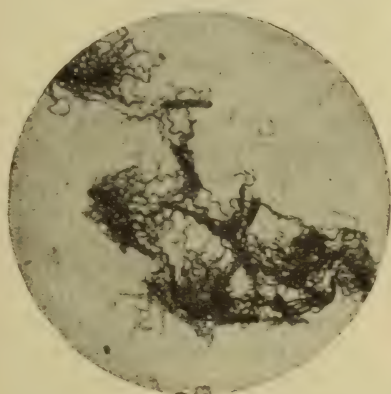
Einteilung
der Gas-
ödemerreger.

Über die Zusammengehörigkeit oder Differenzierung und die Gruppierung der als Gasphegmoneerreger festgestellten Anaëroben herrschen noch weitgehende Meinungsverschiedenheiten. Wie später noch näher dargelegt werden soll, ist die Frage noch nicht spruchreif, ob es sich um eine Anzahl a priori verschiedener, aber biologisch einander sehr nahestehender Arten handelt, oder um durch Mutation oder Variation entstandene Spielarten. Allen Bakterien der Gasbrandgruppe gemeinsam sind nur die wenigen Kennzeichen des Wachstums unter Sauerstoffabschluß und die Möglichkeit, sich auch bei 37°C in den geschädigten, schlecht durchbluteten oder nekrotischen Geweben des Menschen unter Hervorrufung von Ödem mit Gasbildung und nachfolgender oder gleichzeitiger Nekrose entwickeln zu können. Außerordentlich häufig oder eigentlich fast immer trifft man in den oberflächlichen Wundschichten bei Gasbrand neben Aëroben nicht eine einzige Art, sondern Gemische verschiedener Anaëroben, sporentragender und asporogener, beweglicher und unbeweglicher, *Gram*-positiver und *Gram*-negativer. Erst in der Tiefe des Gewebes, in steril fern von der Wunde bei vorgeschrittenen Fällen herauspräparierten Muskelstückchen treten bestimmte Arten in den Vordergrund. Aber auch hier lassen sich oft bei dem gleichen Krankheitsfall Gemische oder an verschiedenen Stellen verschiedene Arten nachweisen. Hieraus ist ersichtlich, daß die Frage, welche Mikroorganismenart als „dominant“, als eigentliche Ursache der Erkrankung angesehen werden soll, außerordentlich schwierig sein kann. Auch die Blutuntersuchungen geben hier keinen absolut sicheren Aufschluß. Wir wissen durch die Untersuchungen von *Klose*, daß die Gasbranderreger in einem sehr erheblichen Prozentsatz der Fälle (60% und noch mehr) in den späteren Krankheitsstadien aus dem zirkulierenden Blut kulturell nachgewiesen werden können, aber bei allen schweren Wundinfektionen können, wenn die Widerstandskraft des Organismus durch die Vergiftung gebrochen ist, die verschiedensten in der Wunde wuchernden Keime in die Blutbahn einwandern. Wenn man zu diesen Tatsachen die außerordentlichen Schwierigkeiten hinzunimmt, die die Reinzüchtung der einzelnen Arten aus Anaërobenmischungen auch dem erfahrenen Bakteriologen bietet, wird man sich die großen Differenzen in den Anschauungen über die Ätiologie der Gasphegmone erklären können, die heute noch bei den einzelnen Forschern bestehen.

Man teilt nach *v. Hibler* die Erreger der Gasphegmone am zweckmäßigsten zunächst in 2 große Gruppen ein: 1. in solche, die Eiweiß unter Bildung von Schwefelwasserstoff und Fäulnisgeruch zersetzen (putrifizierende Arten) und 2. in die viel wichtigeren und

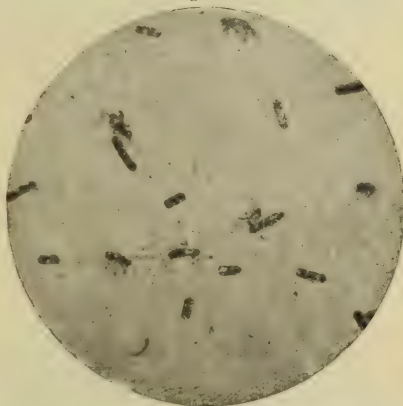
pathogeneren nichtputrifizierenden Arten. Während die ersteren gemeinsam durch mehr oder weniger starke Beweglichkeit und leichte Sporenbildung ausgezeichnet sind, sind unter den nichtputrifizierenden Arten 2 Typen zu unterscheiden: a) der Typus der beweglichen, geißeltragenden, sogen. Ödembazillen und b) der Typus der unbeweglichen, geißellosen *Welch-Fraenkel*-Bazillen. Eine weitergehende Schematisierung ist bei dem heutigen Stande der Forschung nicht möglich. Es sei aber besonders betont, daß unter Umständen schon eine sichere Einreihung reingezüchteter Gasphlegmonebazillen in eine der hier genannten Gruppen auf große Schwierigkeiten stößt und daß es, wie auf Grund ihrer umfangreichen Untersuchungen *Aschoff* und seine Mitarbeiter, *Kolle*, *Ritz* und *Schlossberger*, *Klose* u. a. gezeigt haben, überall fließende Übergänge bei den biologischen Merkmalen gibt. Wir werden darauf zurückkommen.

Fig. 122.



Bewegliche Gasbrandbakterien. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Vergr. 1:1000.

Fig. 123.



Unbewegliche begeißelte Gasbrandbakterien. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Vergr. 1:1000.

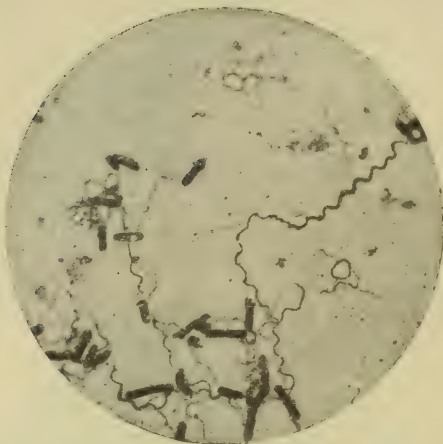
Zunächst seien die Bazillen vom Typus des *Bacillus phlegmones emphysematosae* *Welch-Fraenkel* (identisch mit *Bac. perfringens* der französischen Autoren) näher beschrieben.

Gruppe der
Welch-Fraenkel-
schen Ba-
zillen.

Der Typus stellt ein ziemlich plumpes und meist kurzes Stäbchen mit abgerundeten Ecken dar, mitunter in Form von Diplobazillen oder auch von Fäden zusammenliegend. Er ist unbegeißelt und unbeweglich. Der Gramfärbung gegenüber verhält er sich nach *Fraenkels* Angaben absolut positiv, und zwar sowohl im Ausstrich aus Geweben und Kulturen, wie in Schnittpräparaten, gleichgültig, wie die Gewebsfixierung vorgenommen wurde. Die ausgedehnten Untersuchungen von *Kolle*, *Ritz* u. *Schlossberger*, bestätigt von *Zeissler*, ergaben allerdings, daß die Gramfärbung auch beim *Bacillus Welch-Fraenkel* nicht immer absolut einheitlich ausfällt. Danach besteht ein Gram-positives Verhalten bei Kulturen nur während der ersten 24 Stunden; nach dieser Zeit nimmt die Zahl der Gram-negativen Individuen allmählich stetig zu, bis die Kultur nach 6tägigem Wachstum fast ganz aus Gram-negativen Bazillen besteht. In den gewöhnlichen Nährböden wächst der *Welch-Fraenkelsche*

Bazillus in der Regel sporenlos. *Pfeiffer* und *Bessau* fanden Sporenbildung nur bei vereinzelt Stämmen bei Züchtung in Muskelstückbouillon nach *Tarrozzi* und auf koaguliertem Eiweiß: es waren hier vereinzelt, fast endständige, den Bazillus nicht auftreibende Sporen feststellbar.

Fig. 124.



Bewegliche Gasbrandbakterien. Geißelzöpfe. Färbung nach *Zettnow*. Vergr. 1:1000.

Fig. 125.



Kompakte Kolonie mit Verzweigungen. Vergr. 1:60.

Sporenbildung tritt jedoch meist leicht auf stark alkalischem Agar (Choleraagar) ein. Auf Traubenzuckeragar sollen niemals Sporen gebildet werden. Kapselbildung ist mehrfach beobachtet worden, scheint aber nur unter besonderen, bisher nicht genauer erforschten Umständen zu erfolgen.

Der Bazillus wächst nur unter anaeroben Bedingungen und entwickelt namentlich in zuckerhaltigen Nährböden lebhaft Gas. In Agar-Schüttelkulturen bilden sich in der Regel geschlossene, scharf umrandete, linsenförmige Kolonien; nur wenn diese sehr dicht stehen, kommt es zur Bildung feiner, strahlenartig in die Umgebung vordringender Ausläufer. Ebenso wird in der Agarstichkultur die Bildung von Ausläufern, die der Kultur das Bild der Zylinderbürste geben, nur gelegentlich einmal beobachtet (*Pfeiffer* und *Bessau*). Die Annahme, daß die geschlossene Form der Kolonien nur dem unbeweglichen *Welch-Fraenkelschen* Typus zukomme, ist durch *Kolle*, *Ritz* und *Schlossberger* widerlegt worden. Die Autoren fanden, daß die beweglichen Arten bei Züchtung in Zuckeragar, in dem sie unbeweglich wachsen, die gleichen Kolonienformen wie die *Welch-Fraenkelschen* Typen zeigten. Auf der Oberfläche der Agarkultur entsteht ein grauweißer, fadenziehender Belag. Die iso-

lierten Kolonien bieten keine besonders charakteristischen Merkmale, sie bestehen aus einem dunkleren Zentrum, das von einer helleren, aufgefaseren Randzone umgeben ist. In Gelatine entstehen nach 48 Stunden kleine bräunlichgelbe runde Kolonien, um die sich später eine Gasblase bildet. Die Gelatine wird langsam verflüssigt. Auch in Traubenzuckerbouillon, Serum und Milch werden reichliche

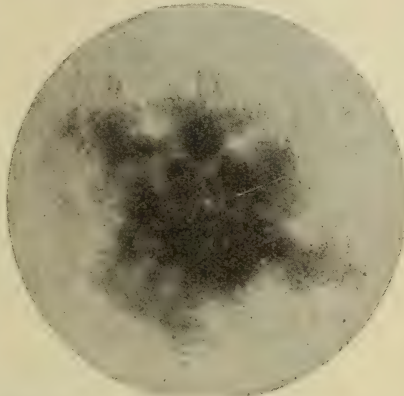
Mengen von Gas produziert; letzteres besteht nach den Untersuchungen von *Lindenthal* und *Hitschmann* aus 67·55% Wasserstoff, 30·62% Kohlensäureanhydrid, geringen Mengen Ammoniak und Stickstoff, wobei aus dem Nährboden auch Buttersäure und Milchsäure gebildet werden. Infolge der Säurebildung kommt die Milch sehr rasch zur Gerinnung; das Koagulum wird nicht aufgelöst. Serum wird ebenfalls nicht verflüssigt. Ein Fäulnisgeruch ist in echten Fraenkel-Kulturen niemals wahrzunehmen. Auf *v. Hiblerschem* Hirnbrei gedeiht der *Bacillus phlegmones emphysematosae* gut unter ausgiebiger Gasbildung. Die Hirnmasse als solche wird durch das Bazillenwachstum nicht verfärbt.

In den Bouillonkulturen sind bei fast allen unbegeißelten Stämmen meist schon nach 24stündigem Wachstum bei 37° echte Hämotoxine nachweisbar (*Kamen, Schlossberger*). Diese Hämotoxine werden durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 50°C und durch mehrtägiges Stehen bei Zimmertemperatur unwirksam; durch Ammonsulfat werden sie ausgefällt. Am empfindlichsten gegenüber dem Gasbrandhämotoxin sind Schweine- und Menschen-erythrozyten, es folgen dann die roten Blutkörperchen von Hund, Meerschweinchen, Ziege, Rind, Katze, Pferd, Schaf, Maus, Frosch und Huhn. Das Gift wird durch die Erythrozyten schon bei 0° gebunden, gelangt aber erst bei höheren Wärmegraden, am besten im Brutschrank bei 37°, zur Wirkung. Ein Parallelismus zwischen Hämotoxinbildung und Virulenz besteht nicht (*Schlossberger*).

Die Lebensdauer der Agar- und Gelatinestichkulturen beträgt bei fast allen Stämmen bei dunkler Aufbewahrung bei Zimmertemperatur mehrere Wochen.

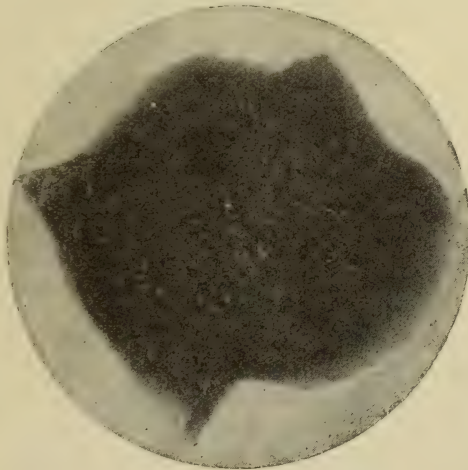
Für Kaninchen, weiße Ratten und Mäuse ist der Bazillus nicht pathogen, dagegen ruft er bei Verimpfung auf Meerschweinchen in 50% der Fälle Erscheinungen hervor, die von *E. Fraenkel* als „klassisch“ für die Bazillen dieses Typus beschrieben sind, aber auch nach Einverleibung anderer Typen der Gasbranderreger auftreten. Die

Fig. 126.



Beweglicher Gasödembazillus (Rauschbrandtypus) in gewöhnlichem Agar. Vergr. 1:60.

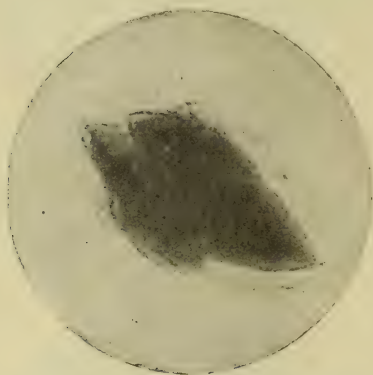
Fig. 127.



Derselbe Stamm wie in Fig. 126 in Traubenzuckeragar. Vergr. 1:60.

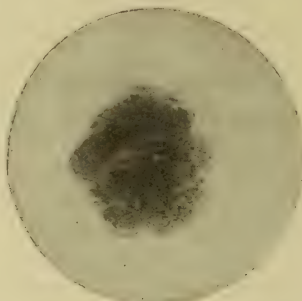
Pathogenität der meisten Stämme ist nicht groß. Wenn man die Tiere subkutan in der Bauchgegend mit nicht zu geringen Mengen der Kultur infiziert, entwickelt sich meist eine sehr ausgedehnte, schmerzhaft infiltrierte an der Impfstelle. Diese ist durch die Exsudation einer mehr oder weniger reichlichen Menge fleischwasserähnlicher Flüssigkeit bedingt und durch die beim Befühlen deutlich nachweisbare Anwesenheit von Gas besonders charakterisiert. Das Exsudat ist in der Regel zellarm, häufig findet man die in ihm enthaltenen, nicht sehr zahlreichen Leukozyten vollgestopft mit Bazillen. Hämorrhagien, die beim Rauschbrand fast stets vorhanden sind, fehlen, ebenso eigentliche Eiterbildung. Die von der Unterlage in verschieden großer Ausdehnung abgehobene Haut wird mißfarbig, die Oberhaut löst sich in Fetzen, es kommt zur Erweichung und Perforation, und durch oft an verschiedenen Stellen ge-

Fig. 128.



Geschlossene undurchsichtige Kolonie.
Vergr. 1: 60.

Fig. 129.



Geschlossene Kolonie mit ausgebuchten Rändern.
Vergr. 1: 60.

bildete Öffnungen entleert sich, meist nur unvollkommen, die mit Luftblasen vermischte, blutig-wässrige, geruchlose Flüssigkeit. Im Bereich der so veränderten Hautpartien fallen die Haare aus (Fig. 133 u. 134). Die Infektion führt bei besonders virulenten Stämmen nach 12–24 Stunden, in der Regel aber erst nach mehreren Tagen zum Tode der Tiere; wenn aber die Krankheitsprodukte sich genügend entleeren, kommt es zur Mumifikation und allmählichen Abstoßung der ergriffenen Hautpartien. Bei den genesenen Tieren zeugen dann nur strahlige, adhäre Narben von der Schwere der überstandenen Infektion (*Fraenkel*).

Untersucht man die Organe der verendeten Meerschweinchen mikroskopisch, so sieht man die Bazillen hauptsächlich in dem serösen Exsudat zwischen Subkutis und Muskulatur liegen. Die Bindegewebsfasern des Subkutangewebes sind ebenso wie die Muskelbündel aufgequollen und auseinandergedrängt, letztere stellenweise zerfallen und in eine amorphe, bröcklige Masse verwandelt. Zellige Elemente, die auf Entzündungsvorgänge schließen lassen, sind oft gar nicht oder nur sehr spärlich vorhanden. Es beherrschen also die Nekrose und die seröse Durchtränkung das histologische Bild, die entzündlichen Veränderungen treten demgegenüber völlig in den Hintergrund. Wenn man die Tiere 24 Stunden nach dem Tode bei Zimmertemperatur liegen läßt, kann man Gasbildung auch in den inneren Organen des Körpers beobachten. Diese sog. „Schaumorgane“ entstehen dadurch, daß die gasbildenden Erreger postmortal in die Körpergewebe weiter vordringen.

Die sog. Ödembazillen — Gruppe des *Bacillus oedematis maligni* (identisch mit *Vibrion septique* der Franzosen) — haben mit dem *Welch-Fraenkelschen* Bazillus außer der strengen Anaërobie vor allem die Eigenschaft gemein, daß sie keine Fäulniserreger sind. In diese Gruppe gehören u. a. der *Bacillus Ghon-Sachs*, *Novys Bacillus oedematis maligni*, der *Bacillus enteritidis sporogenes* Klein, verschiedene von *v. Hibler* aufgefundene Spielarten (VI u. VII), die von *Markoff* beim Geburtsrauschbrand des Rindes gezüchteten Stämme D und E und endlich die Mehrzahl der von *Aschoff* und seinen Mitarbeitern, von *Conradi* und *Bieling* sowie *Weinberg* und *Séguin* gefundenen Arten. Eine Abgrenzung aller dieser Unterarten hat bei der diesen Mikroorganismen

Sog. Ödem-
gruppe.

Fig. 130.



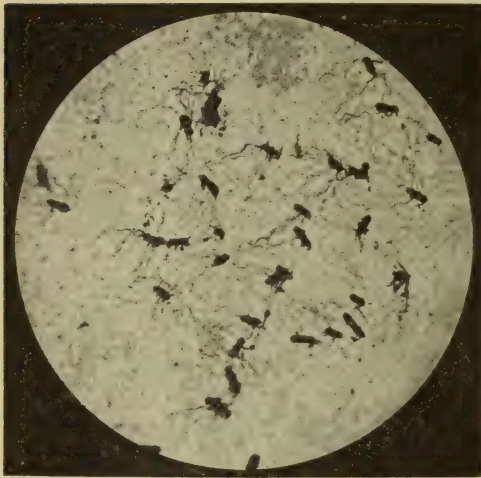
Zarte Kolonien mit Ausläufern. Vergr. 1:60.

eigentümlichen Variabilität keinen Zweck mehr. Morphologisch sind sie länger und schlanker und wachsen häufig zu langen Fäden aus. Sie haben zahlreiche peritriche Geißeln (Fig. 131), ihre Beweglichkeit ist aber meist eine geringe, mitunter erscheinen sie sogar ganz unbeweglich. Der Gramfärbung gegenüber verhalten sich diese Bazillen labil; meist sind sie positiv (Taf. 38, Fig. 2), mitunter aber auch in der Mehrzahl der Individuen negativ. Die Neigung zur Sporenbildung ist im allgemeinen nicht sehr groß, wohl aber bei den einzelnen Unterarten und Stämmen dieser Gruppe verschieden. Im lebenden Gewebe werden wenig, im toten reichlicher Sporen gebildet; auch die Höhe der Züchtungstemperatur ist maßgebend. In frischen Kulturen auf gewöhnlichen Nährböden sieht man nur vereinzelte Sporen; in Bouillon und Agar, die mit Muskelstückchen versetzt sind, soll nach *Pfeiffer* und *Bessau* die Sporenbildung viel erheblicher sein. Auch in bezug auf Aussehen und La-

gerung der Sporen herrschen keine einheitlichen Verhältnisse. Die Sporen können mittelständig und mehr oder weniger endständig (Fig. 132) liegen, sie können den Bazillenleib auftreiben oder nicht. *Pfeiffer* und *Bessau* geben allerdings an, daß die Sporen der bei ihren Gasödemuntersuchungen gezüchteten Ödembazillen immer in der Mitte oder seitlich von der Mitte gelegen und niemals eine Auftreibung bewirkt hätten.

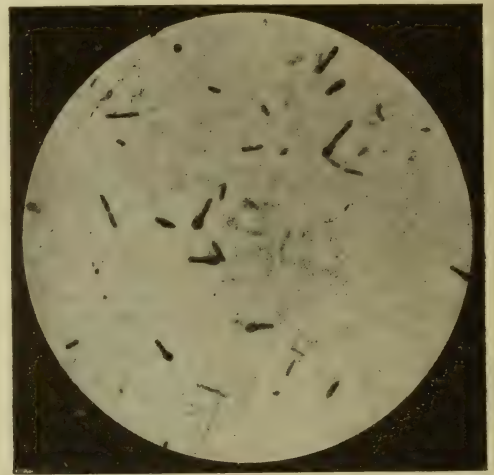
Die kulturellen Eigenschaften sind im allgemeinen wenig charakteristisch und zu einer sicheren Abgrenzung einzelner Arten nicht verwertbar. In Agarschüttelkulturen (Taf. 38, Fig. 1) sind die Kolonien meist sehr zart, wolkig und am Rande fein ausgefaset. Es finden sich jedoch auch Stämme mit geschlossener Kolonieform (Linsenform, Wetzsteinform).

Fig. 131.



Bacillus oedematis maligni. Geißelfärbung.

Fig. 132.



Bacillus oedematis maligni. Sporenfärbung.

Sie wachsen langsam und können in den ersten Tagen, wenn auch andere Bakterienarten in dem verarbeiteten Material vorhanden waren, leicht übersehen werden. Die Agarstichkultur läßt ebenfalls ein zartes Wachstum mit zarten Ausläufern erkennen. Gelatine und koaguliertes Rinderserum werden langsam verflüssigt. Milch wird langsam zur Gerinnung gebracht. Das Verhalten auf Hirnbrei wird verschieden geschildert und ist demnach offenbar bei den einzelnen Vertretern dieser Anaërobengruppe nicht einheitlich. Während einige Autoren als für den *Bacillus oedematis maligni* charakteristisch angeben, daß er diesen Nährboden durch Ausfällung von Schwefeleisen schwärze, sahen andere bei ihren Stämmen niemals eine Verfärbung eintreten, höchstens kleine graue Flecke. Auf allen Nährmedien bilden die Ödembazillen Gas, die Kulturen weisen durch Buttersäurebildung einen leicht ranzigen, niemals aber einen eigentlichen Fäulnisgeruch auf. Beim Wachstum auf der Blutagarplatte sind die Kolonien fast aller Stämme mit einem hämolytischen Hof umgeben. Jedoch bildet nur ein Teil der Stämme in

Bouillonkulturen filtrierbare Hämotoxine. Diese Hämotoxine unterscheiden sich in nichts von den Hämotoxinen der unbeweglichen Gasbrandbakterien (*Schlossberger*).

Wie verhalten sich nun die Bazillen dieser Gruppe im Tierversuch? Die typischen Stämme erzeugen beim Meerschweinchen, dem junge, gut gewachsene Bouillonkulturen subkutan injiziert werden, schon bei Verwendung geringer Kulturmengen das von *R. Koch* als „malignes Ödem“ charakterisierte Krankheitsbild, das in der Bildung eines ausgedehnten, fortschreitenden, fast klaren, nur ganz leicht blutig gefärbten Exsudates ohne Gasbildung besteht. Es gibt aber auch Stämme, die diese Eigenschaft nicht oder wenigstens nicht in ihrer reinen Form zeigen und demnach auch hinsichtlich der Tierpathogenität ein abweichendes Verhalten aufweisen. Bei Kaninchen pflegen schon verhältnismäßig geringe Kulturmengen, intravenös injiziert, den Tod der Tiere, offenbar infolge Giftwirkung, herbeizuführen. Die Ödembazillen scheinen für diese Tiere toxischer zu wirken, als die *Welch-Fraenkelschen* Bazillen.

Die Sporen der Ödembazillen sind außerordentlich resistent. *v. Hibler* erhielt von Hirnbreikulturen Sporenmaterial, das strömendem Wasserdampf 150 Minuten lang standhielt.

Angehörige der Gruppe des *Bacillus oedematis maligni* finden sich im Darm der meisten Tiere. Da sie vermöge ihrer Sporen sich lange Zeit in der Außenwelt halten können, sind sie in der Erde gedüngter Felder, aber auch im Boden aller von Menschen und Tieren betretenen Gegenden als Saprophyten weit, fast ubiquitär verbreitet.

Putrifikus-
gruppe.

Das letztere gilt in noch höherem Maße von den **Bakterien der Putrifikusgruppe**, die ebenfalls als Gasödemerreger in Betracht kommen. Es handelt sich hier um eine große Gruppe anaërober Bakterien, deren einzelne Unterarten trotz ihrer nahen verwandtschaftlichen Beziehungen in ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften oft recht verschieden sind. Wir wollen deshalb auf diese Eigenschaften nicht näher eingehen. Als typischer Vertreter dieser Gruppe gilt der *Bacillus putrificus* Bienstock, zu ihr gehören ferner auch der *Bacillus cadaveris* sporogenes *Klein* und der Pseudoödembazillus von *Liborius*. Diese Bakterien sind meist mit zahlreichen langen, peritrichen Geißeln ausgestattet. Der Grad ihrer Beweglichkeit ist aber ebenso verschieden, wie ihr Verhalten gegenüber der Gramfärbung und ihre Sporenbildung. Sie stehen im allgemeinen den Ödembazillen näher als dem *Welch-Fraenkelschen* Bazillus, unterscheiden sich aber von beiden dadurch, daß sie Eiweiß unter Fäulnis zersetzen. Serum wird verflüssigt, Milch koaguliert und peptonisiert. Das in allen Kulturen reichlich gebildete Gas zeigt einen deutlich fötiden Geruch. Auf der Blutagarplatte wachsen sie meist hämolytisch; filtrierbare Hämotoxine sind bei ihnen nicht nachgewiesen worden. Für Tiere sind die putrifizierenden Gasödembazillen nur wenig pathogen. Es entstehen nach Injektion von Kulturen höchstens Infiltrate nicht-eitriger Natur mit Bildung eines dunkelrot gefärbten, aber nicht zur Ausbreitung neigenden Ödems. Bei Verimpfung größerer Kulturmengen kann der Tod eintreten. Natürlich kann man auch hier z. B. nach dem Verhalten der Sporenbildung und nach den Kulturmerkmalen auf verschiedenen Nährmedien Untergruppen aufstellen. So haben z. B. *Pfeiffer* und *Bessau* bei ihren Gasödemstudien besondere putrifizierende Arten als „Uhrzeigerbazillen“ — wegen ihrer uhrzeigerähnlichen Auf-

treibung durch die ziemlich am Ende des Bakterienleibes gelegene ovale Spore — und andere als „Parödembazillen“ näher beschrieben; im allgemeinen scheint uns aber eine derartige Abgrenzung wenig praktischen Wert zu haben.

Die Frage, ob und inwieweit die soeben skizzierten Gasödemerregergruppen konstante Arten bilden, wird, wie schon erwähnt, noch lebhaft diskutiert. *Fraenkel* vertritt für seinen *Bazillus* unbedingt die Artbeständigkeit, und auch andere Autoren, z. B. *v. Hibler*, *Pfeiffer* und *Bessau* u. a., urteilen dahin, daß die Gruppen ihre wesentlichen Charaktere ganz konstant beibehalten und daß eine Umzüchtung der einen in eine andere Gruppe nicht gelingt.

Die Behauptung von *Conradi* und *Bieling*, daß die verschiedenen Typen der Gasbrandbazillen als verschiedene Formenkreise desselben *Bazillus* zu betrachten seien, die durch entsprechende Wahl des Nährbodens beliebig ineinander übergeführt werden könnten, wird allgemein als unhaltbar abgelehnt. Die Autoren haben unzweifelhaft mit ungeeigneten Methoden gearbeitet und nicht immer Reinkulturen, sondern Anaërobenmische in Händen gehabt.

Kolle, *Ritz* und *Schlossberger*, die eine große Anzahl von verschiedenen Kriegsschauplätzen stammender Stämme von Gasphlegmonerregern nach Gewinnung einwandfreier Reinkulturen nach allen Richtungen hin eingehend untersuchten, halten die Frage, ob es sich um eine Anzahl a priori verschiedener, aber biologisch sehr nahestehender Arten oder um durch Mutation bzw. Variation entstandene oder entstehende Spielarten handelt, noch nicht für spruchreif. Auch die Untersuchungen von *Aschoff*, *Klose* u. a. haben jedenfalls das mit Sicherheit bewiesen, daß es zwischen den einzelnen Gruppen Übergangsstämme mannigfachster Art gibt. Wie bei der Schilderung der bakteriologischen Diagnose noch darzulegen ist, haben wir zur Zeit noch kein einziges Kriterium, das uns für sich allein mit absoluter Sicherheit erlaubt, einen bei Gasphlegmon isolierten Anaërobenstamm in eine bestimmte Gruppe einzureihen.

Für die Einheitlichkeit der Gasbranderreger spricht die Feststellung *Schlossbergers*, daß die Hämotoxine der unbegeißelten (Typus *Welch-Fraenkel*) und begeißelten (Typus Rauschbrand) Gasbrandstämmen durch das mit dem Hämotoxin eines begeißelten Stammes (Rauschbrandtypus) hergestellte Antihämotoxin in denselben Mengenverhältnissen wie das zur Immunisierung benützte homologe Hämotoxin neutralisiert werden, daß die Hämotoxine aller Gasbrandstämmen also identisch sind. Nach den Befunden bei anderen Bakterien zeigen zwar die Antihämotoxine nicht dieselbe Spezifität, wie etwa Agglutinine oder komplementbindende oder bakteriolytische Antikörper. So erzeugen z. B. nach den Untersuchungen von *Kraus* und *Prantschhoff* die von verschiedenen, durch ihr Verhalten im agglutinierenden Serum unterscheidbaren Vibrionen gebildeten Hämotoxine identische Antily sine. Immerhin spricht jedoch die Identität der Hämotoxine der begeißelten und unbegeißelten Gasbrandbakterien für die nahe Verwandtschaft dieser Mikroorganismen. Die Neutralisierung des Hämotoxins durch das Antihämotoxin erfolgt nach dem Gesetz der multiplen Proportionen.

Gang der
bakteriologi-
schen Unter-
suchung.

Wir müssen nunmehr kurz besprechen, in welcher Weise man am zweckmäßigsten bei der Gewinnung und Verarbeitung des Untersuchungsmaterials von Gasphlegmonen vorgeht. Daß man sich, wenn

man zu einer einigermaßen sicheren Identifizierung der Erreger gelangen will, nicht auf die Feststellung einzelner morphologischer, färberischer und kultureller Eigenarten beschränken darf, ist bereits auseinandergesetzt worden. Man muß von vornherein mit dem Vorhandensein verschiedener Anaërobenarten rechnen und demgemäß, um jeder Art günstige Fortpflanzungsbedingungen zu bieten, verschiedene Kulturverfahren gleichzeitig anwenden. Wenn man diese Regel befolgt, wird man oft zu ganz anderen Ergebnissen gelangen, wie Autoren, die auf einen bestimmten Untersuchungsmodus eingeschworen sind und angeblich immer einheitliche Resultate erhielten.

Zu ätiologischen Untersuchungen ist am geeignetsten Material, das am Lebenden bei der Operation unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen gewonnen wurde. Leichenmaterial ist nur dann brauchbar, wenn es sofort nach dem Tode entnommen ist. Muß das Material versandt werden, so geschieht dies am zweckmäßigsten in kleinen Exsikkatoren oder nach Versenkung in hoher Agarschicht. Unmittelbar vor der Untersuchung wird das Material mit der Schere zerkleinert und dann nach Zusatz von geringen Mengen steriler physiologischer Kochsalzlösung zerdrückt und zerschüttelt. Den nicht sogleich verbrauchten Rest hebe man im Exsikkator auf, in dem er sich über ein Jahr lang gut hält; man kann dann, da die Erreger Sporen bilden, später immer noch auf dieses Material zurückgreifen.

Das zerriebene Material wird morphologisch, kulturell und im Tierversuch geprüft. Ein hängender Tropfen und Ausstrichpräparate, die einfach und nach *Gram* gefärbt werden, geben zunächst über die morphologischen und färberischen Eigentümlichkeiten der in ihm enthaltenen Mikroben Auskunft. Die kulturellen Untersuchungen haben sich von vornherein auf die anaëroben und aëroben Bakterien zu erstrecken. Für den Nachweis der Aëroben genügen zwei Agarplatten. Anaërob sind Schüttelkulturen anzusetzen, die man einerseits in gewöhnlichem neutralem Agar, andererseits in Zuckeragar herstellt. Daneben lege man aber von vornherein jedesmal Kulturen auf Hirnbrei an und ferner in steriler Leber- und Muskelstückchenbouillon nach *Tarozzi*, um eine Anreicherung zu erzielen. Sobald in diesen Kulturen reichliche Sporenbildung erfolgt ist, wovon man sich durch Anfertigung einfacher Präparate oder hängender Tropfen jederzeit überzeugen kann, wird das Material zwecks Abtötung der vegetativen Formen 8 Minuten lang auf 80° C erhitzt und danach in kleinsten Mengen wiederum zu Schüttelkulturen in gewöhnlichem und Traubenzuckeragar weiter verarbeitet. Die entwicklungsfähig gebliebenen Sporen wachsen dann bei anaërober Züchtung zu isolierten Kolonien aus, die man nach vorsichtiger Zerlegung der Agarsäule zur Gewinnung von Reinkulturen abzusteichen hat. Stets muß natürlich eine ganze Reihe von Einzelkolonien verfolgt werden, da man sich immer vor Augen halten muß, daß sehr oft Mischinfektionen mit verschiedenen Anaëroben vorliegen. Es empfiehlt sich, dieses Verfahren einige Male zu wiederholen, um zu sicheren Reinkulturen zu gelangen.

Schließlich muß mit dem Ausgangsmaterial auch sogleich ein Tierversuch angestellt werden, der „Originaltierversuch“, im Gegensatz zu den späteren Tierversuchen, die der Prüfung der gewonnenen Reinkulturen dienen. Man spritzt einer Serie von Meerschweinchen je etwa $\frac{1}{2}$ —1 ccm des in Kochsalzlösung aufgeschwemmten zerriebenen Origi-

nalmaterials intramuskulär ein und untersucht von den erkrankten und möglichst vor dem Ablauf der Infektion getöteten Tieren 1. das Wundsekret an der Impfstelle, 2. das Ödem, möglichst entfernt von der Impfstelle entnommen, und 3. das Peritonealexsudat. Auch diese Untersuchungen müssen sich auf das morphologische, färberische und kulturelle Verhalten der zu erwartenden Erreger erstrecken und — ebenso wie bei dem Originalmaterial — mit und ohne Anwendung von Anreicherungsverfahren zur Erzielung von Reinkulturen führen.

Das weitere Studium der einerseits aus dem Originalmaterial, andererseits aus dem Originaltierversuch gewonnenen Reinkulturen muß in einer sorgfältigen und wiederholten Prüfung der früher geschilderten Gruppencharaktere bestehen.

Zunächst ist die Prüfung des Verhaltens bei der Gramfärbung von Wichtigkeit. Wenn aus dieser Prüfung Schlüsse gezogen werden sollen, müssen die für die Färbung gegebenen Vorschriften peinlich genau innegehalten und nur absolut einwandfreie Lösungen verwendet werden. Es empfiehlt sich, als Vergleichsobjekte stets an anderen Stellen des gleichen Objektträgers Bakterien mitzufärben, die einerseits sicher Gram-positiv, andererseits sicher Gram-negativ sind. Das Verfahren gibt niemals ganz absolute, sondern nur relative Ergebnisse nach dem Verhalten der überwiegenden Mehrzahl der Bakterienzellen, gibt aber bei sachgemäßer Technik und Auswahl des Materials einen Anhaltspunkt für die richtige Einreihung der Kulturen in die einzelnen Gruppen der Gasödemerreger. Man muß bedenken, daß nur junge — höchstens 24 Stunden alte — Kulturen in dieser Hinsicht typisch sind und daß das Wachstum auf eiweißreichen Nährböden das Gram-positive Verhalten der Kultur im allgemeinen viel mehr begünstigt als das Wachstum auf stark zuckerhaltigen Nährmedien.

Am resistentesten gegen die Entfärbung sind die unbeweglichen Gasödemerreger (Gruppe des *Welch-Fraenkelschen* Bazillus). Die beweglichen Arten (Rauschbrandgruppe) sind viel labiler gegenüber der Gramfärbung. Bei den Vertretern der Putrifikusgruppe kommen Gram-feste und Gram-labile Stämme in der verschiedensten Variation vor.

Weiterhin ist zu prüfen die Frage, ob die reingezüchteten Bakterien begeißelt oder geißellos, ob sie beweglich oder unbeweglich sind. Die Mehrzahl der Autoren sieht in dem Nachweis des Vorhandenseins oder Fehlens von Geißeln ein untrügliches Unterscheidungsmittel, weil der Geißelapparat ein konstantes Artmerkmal bildet. Der unbewegliche *Welch-Fraenkelsche* Bazillus ist unbegeißelt. Bei den beweglichen Arten sind nach dem *Zettnowschen* Verfahren zahlreiche peritrich angeordnete Geißeln in der Regel leicht nachweisbar (Fig. 122 bis 124), bei manchen Stämmen stößt die Geißeldarstellung aber auf große Schwierigkeiten. Größe, Zahl und Dicke der Geißeln wechseln auch bei dem gleichen Stamm in verschiedenen Nährböden in recht erheblichem Grade. Bei degenerierten Stämmen muß man nach den Befunden von *Kolle*, *Ritz* und *Schlossberger* auch damit rechnen, daß die Bakterien ihre Geißeln abgeworfen haben.

Die Beweglichkeit ist abhängig vom Nährboden, von dessen Säure- und Alkaligehalt und vom Alter der Kultur. Am besten prüft man die Beweglichkeit an jungen (16—20 Stunden alten) Kulturen, die auf Hirnbrei oder mit Kreide versetzter Bouillon gewachsen sind, und zwar unter anaeroben Bedingungen (Umränden der Objektträgerhöhle mit 1 Tropfen 20%iger Pyrogalllösung und 1 Tropfen 1%iger Kalilauge). Durch Zucker- und Säurezusatz zu Kulturen gelingt es, manche beweglichen Stämme vorübergehend oder dauernd ihrer Beweglichkeit zu berauben. Andererseits kann man durch Züchtung in alkalischer Muskelstückchenbouillon manche unbeweglich erscheinenden Stämme deutlich beweglich machen (*Kolle*, *Ritz* und *Schlossberger*).

Die Prüfung der Sporenbildung ist ebenfalls wichtig. Es bestehen bei den einzelnen Typen der Gasphegmoneerreger, wie früher dargelegt wurde, große Unterschiede besonders in der Menge der auftretenden Sporen und in den Nährböden, die ihre Bildung besonders begünstigen. Die *Welch-Fraenkelschen* Bazillen z. B. bilden nur in alkalischen Nährböden Sporen, und auch hier im Vergleich zu den andern Gruppen nur in sehr geringer Zahl. Die Lage der Sporen im Bazillenleib — ob endständig oder mittelständig usw. — und ihre Form sind weniger zuverlässige Unterscheidungsmerkmale, da sie innerhalb der Gruppen wechseln können.

Zur Prüfung der kulturellen Eigenschaften muß eine größere Reihe verschiedener Nährböden nebeneinander herangezogen werden: gewöhnlicher neutraler Agar, Traubenzuckeragar, Bouillon mit Zusatz von Leber- oder Rindermuskelstückchen, Blutbouillon, Hirnbrei, Serum, Milch. Zur Giftgewinnung werden später Kolben mit zuckerfreier und zuckerhaltiger Bouillon angesetzt. Die kulturelle Prüfung ermöglicht zunächst die Trennung in die putrifizierenden und nichtputrifizierenden Arten durch die Feststellung, ob eiweißhaltige Medien (Milch, Serum, Hirnbrei) unter Bildung von stinkenden Gasen zersetzt werden. Auch sonst gibt eine eingehende Prüfung der kulturellen Eigenschaften wertvolle Differenzierungsmerkmale. Ob aber die kulturelle Untersuchung auf den bisher angewendeten Nährböden in jedem Falle eine sichere Diagnose für die einzelnen Unterarten ermöglicht, muß als sehr zweifelhaft gelten. Es kommen hier, besonders hinsichtlich der Kolonieform — geschlossene und mehr lockere Kolonien, Randausbuchtung, Ausläufer usw. (Fig. 125—130) — mannigfache Übergänge vor, die zum Teil auch in der mehr oder weniger großen Dichte der Kolonien und in selbst geringfügigen Unterschieden in der Zusammensetzung des Nährbodens ihren Grund haben.

Der von *Zuchert* angegebene Pyroninnährboden hat sich für die Differenzierung der einzelnen Arten nicht als brauchbar erwiesen.

Fraenkel und *Zeissler* haben die Verwendung von 20% Menschenblut enthaltendem Traubenzuckeragar empfohlen. Auf derartigen, im Vakuum bebrüteten Blutplatten nehmen die Kolonien des *Welch-Fraenkelschen* Bazillus ein anfangs fraisefarbiges und dann, über Lehmbraun übergehend, intensiv grünes Kolorit an, das sie aus den Kolonien anderer Anaëroben deutlich heraushebt. Nach den Untersuchungen von *Schlossberger* ist jedoch eine scharfe Abgrenzung der verschiedenen Typen von Gasbrandbakterien mit diesem Kulturverfahren nicht möglich, denn es gibt beigeßelte Stämme, die ihrem kulturellen Verhalten nach dem Rauschbrand- oder Putrifikustypus zuzuweisen sind, die aber auf der Menschenblut-Traubenzuckeragar-Platte genau so wachsen, wie die Mehrzahl der unbeweglichen, unbeigeßelten Gasbrandbazillen (Typus *Welch-Fraenkel*).

Die Tierpathogenität (Meerschweinchenversuch) wird hauptsächlich zur Trennung der Unterarten in der Gruppe der nichtputrifizierenden Gasphegmoneerreger herangezogen. Wenn der Tierversuch oft auch recht prägnante Bilder gibt, wie sie früher als charakteristisch für den *Welch-Fraenkelschen* Bazillus und die Ödembazillen geschildert wurden, so muß man doch bedenken, daß die Pathogenität der meisten Stämme gering und von der mechanischen Schädigung der Gewebe abhängig ist. Es wurde schon früher (S. 605) erwähnt, daß der für den *Bacillus phlegmones emphysematosae* als typisch angegebene Befund beim Tier ebenfalls durch Bakterien der Ödem- und unter Umständen auch der Putrifikusgruppe hervorgerufen werden kann. Ebenso können

unbewegliche Stämme, die alle Charakteristika der *Welch-Fraenkelschen* Bazillen aufweisen, die gleichen Veränderungen — also vorwiegend Ödembildung — erzeugen, wie die beweglichen Ödemstämmen.

Auch die Agglutinationsreaktion ermöglicht keine sichere Unterscheidung der einzelnen Erreger der Gasphlegmone. Die Bakterien der *Welch-Fraenkelschen* Gruppe bilden nur homologe Immunkörper, während die mit Putrifikus- und Ödemstämmen erzeugten agglutinierenden Sera ein weitgehendes gegenseitiges Übergreifen erkennen lassen,

Fig. 133.



Nekrotischer Schorf beim Meerschweinchen nach tödlicher Infektion mit beweglichen Gasödembazillen.

ohne in jedem Falle eine Gesetzmäßigkeit dieses Verhaltens zu zeigen. Der Rezeptorenapparat ist offenbar labil und nicht einheitlich (*Gachtgens, Fürth, Kolle, Sachs und Georgi, Pfeiffer und Bessau u. a.*).

Möglicherweise wird das Studium der Toxinbildung und -wirkung eine brauchbare Grundlage für die biologische Abgrenzung der hier in Betracht kommenden Anaëroben bieten. Abgesehen von den Hämotoxinen, von denen schon die Rede war, sind besondere Giftstoffe bei den Bakterien, die man bei Gasphlegmone fand, schon früher von deutschen und ausländischen Forschern gewonnen und zur Herstellung antitoxischer Sera verwendet worden. Wir wollen

darauf nicht näher eingehen, weil die heute wesentlich geänderten Anschauungen über die Artzugehörigkeit und die Unsicherheit, ob und inwieweit früher mit sicher reingezüchteten und gut charakterisierten Kulturen gearbeitet worden ist, den Wert der Ergebnisse dieser Untersuchungen bei strenger Prüfung vielfach zweifelhaft erscheinen lassen. Neuerdings ist es aber *Ficker* und *Klose* mit neuen Methoden gelungen, besondere, dem Gesetz der Multipla gehorchende Toxine von einigen Stämmen biologisch verschiedenartiger Erreger der Gasphegmone zu gewinnen. Bei der Prüfung, ob die mit diesen Toxinen hergestellten spezifischen Antitoxine die Gifte der Bakterienstämme der einzelnen Gruppen neutralisieren oder nicht, hat sich gezeigt,

Fig. 134.



Härrausfall und ödematöse Schwellung beim Meerschweinchen nach Infektion mit beweglichen Gasödembazillen.

daß zweifelsfreie *Fraenkel*-Stämme von antitoxischem Serum, das mit einem toxischen Ödemstamm gewonnen war, in keiner Weise beeinflusst werden. Dieses Serum wirkt aber spezifisch ganz gleichmäßig auf die Gifte einer ganzen Reihe von Gasphegmoneerregern, die nach ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten sonst als verschiedenartig zu bezeichnen sind.

Die Gewinnung von echten Toxinen ist bisher nur bei ganz vereinzelten Stämmen von den zahlreichen auf Giftbildung *in vitro* geprüften Kulturen und auch bei diesen nicht konstant gelungen. Die Natur und die Bedeutung der nachgewiesenen Gifte und die Bedingungen ihrer Bildung

in vitro müssen noch weiter experimentell studiert werden, ehe man ein abschließendes Urteil über die Toxinfrage bei Gasbrand fällen kann. Auffallend ist, daß das Toxin durch Ammonsulfat aussalzbar, aber thermolabil ist. Das Toxin wirkt ferner nur bei intravenöser Injektion und tötet sehr rasch. Es ist also mit den bekannten Bakterientoxinen nicht zu vergleichen.

Es ist in hohem Grade wünschenswert, daß die bisherigen Versuche auf breiter Basis und unter Heranziehung der verschiedenartigsten Kulturen von Gasphegmonebazillen erweitert werden. Da die spezifische Bindung von Toxin und Antitoxin sich auch bei anderen Infektionserregern überall als untrügliches Differenzierungsmittel erwiesen hat, wäre es denkbar, daß auf diesem Wege eine wesentliche Klärung der heute in vielen Beziehungen noch strittigen Fragen der Gruppierung der pathogenen Anaëroben herbeigeführt werden wird, obwohl die Gasödemtoxine eine Sonderstellung einnehmen.

Das Verhalten der verschiedenen Typen der Gasbranderreger erinnert sowohl in bezug auf die Hämotoxinbildung, als auch wegen der Mannigfaltigkeit, die sie in morphologischer und biologischer Hinsicht bei der Züchtung auf künstlichen Nährböden darbieten, sehr an die Erscheinung, die wir bei anderen, zweifellos einheitlichen Bakterienarten, wie z. B. den Staphylokokken oder Kolibazillen, zu sehen gewohnt sind. Hier wie dort werden von den einzelnen Stämmen, trotzdem sie in mancher Beziehung, z. B. hinsichtlich des Antigenapparates, recht erhebliche Differenzen aufweisen können, artspezifische Hämotoxine gebildet. Das mit dem Hämotoxin eines Stammes hergestellte Antitoxin neutralisiert auch die von anderen, agglutinatorisch oft vollständig differenten Stämmen derselben Art gebildeten Hämotoxine in denselben quantitativen Verhältnissen, wie das zur Immunisierung benutzte homologe Hämotoxin. Bestehen so einerseits auf Grund der Bildung identischen Hämotoxins sehr enge Beziehungen zwischen den unbegeißelten Gasbrandbazillen des *Welch-Fraenkelschen* Typus und den begeißelten Stämmen des Rauschbrandtypus, so haben andererseits die serologischen Untersuchungen von *Kolle*, *Sachs* und *Georgi* u. a. die nahe Verwandtschaft zwischen den putrifizierenden und den nichtputrifizierenden beweglichen Arten deutlich erwiesen. Zum mindesten haben wir es daher bei den verschiedenen Typen von Gasbranderregern mit sehr nahe verwandten Arten, wenn nicht mit Spielarten, Unterarten oder Zustandsformen einer einzigen Bakterienart zu tun.

Gasödem-
sera.

Durch Immunisierung von größeren Tieren mit Kulturen der Gasphegmoneerreger lassen sich Immunsera herstellen, die zum Teil antiinfektiös-bakterizid, zum Teil auch antitoxisch wirken. Die Breite der Wirkung solcher Gasödemsera wird natürlich von der Zahl und Verschiedenartigkeit der zu ihrer Gewinnung verwendeten Stämme abhängen. Durch die eifrigen und zielbewußten Bemühungen von *Aschoff* und seinen Mitarbeitern, *Klose*, *Ruppel*, *v. Wassermann* und *Ficker*, verfügen wir jetzt über allmählich wesentlich verbesserte polyvalente Gasödemsera, die sich nach den vorliegenden Erfahrungen sowohl bei Schutzimpfungen, als auch bei therapeutischer Anwendung bewährt haben.

Eine experimentelle Untersuchung über die Eigenschaften der mit lebenden Gasbranderregern der verschiedenen Typen an Pferden hergestellten Gasödemsera ist von *Kolle*, *Sachs* und *Georgi* durchgeführt

worden. Das polyvalente Gasödemserum enthält spezifisch agglutinatorische und komplementbindende Stoffe, die vor allem auf die beweglichen Typen wirken, während sie die unbeweglichen wenig oder gar nicht beeinflussen. Wenn sich auch eine Wertbestimmung des Serums weder mit Hilfe der Agglutination, noch des Komplementbindungsverfahrens durchführen läßt, so ist doch eine Beurteilung, ob das Serum von hochimmunisierten Tieren stammt, möglich.

Das Gasödemserum entfaltet im Tierversuch ferner deutliche antiinfektiöse Wirkungen. Die genannten Autoren lassen die Frage offen, ob diese auf der Anwesenheit von komplementbindenden, bakteriziden oder bakteriotropen Stoffen beruhen. Trotzdem das polyvalente, mit Bakterien hergestellte Serum auch keinen hohen Gehalt an echten Antitoxinen besitzen kann, ist die therapeutische Wirkung im Tierversuch eine recht erhebliche. Bereits *Klose* hatte Heilwirkung des Serums bei Meerschweinchen beobachtet. Ferner waren Erfahrungen bei Pferden gewonnen, die an einer Heilwirkung des Serums keinen Zweifel lassen konnten. Das Gasödemserum entfaltet namentlich bei den beweglichen Gasödemarten (Rauschbrandtyp) gegenüber dem 4—6fachen Multiplum lebender Bazillen eine ziemlich starke und sichere Heilwirkung. Auch das normale Pferdeserum wirkt in großen Dosen, vor allem in den ersten Stunden nach der Infektion, versagt aber bei Versuchen, 4—6 Stunden nach der Infektion die Tiere zu retten.

Die Heilwirkung des Gasödemserums geht im Versuch bei Meerschweinchen der prophylaktischen Wirkung nicht parallel. Prophylaktisch wirkt, wie *Kolle*, *Sachs* und *Georgi* feststellen, das Gasödemserum viel weniger zuverlässig, als im Heilversuch.

Theoretisch ist dies wichtig. Es liegt nahe, dem sich nach der Infektion entwickelnden, teleologisch als Abwehrmaßregel des Organismus aufzufassenden Ödem mit seinem starken Gehalt an eiweißhaltigen Entzündungsprodukten und Fermenten und der Leukozytose eine Rolle beizumessen, die für die therapeutische Wirkung des Serums ausschlaggebend ist. Beim Mischungs- und prophylaktischen Versuch fehlt das Ödem; das Serum wird zum großen Teil durch die Bakterien direkt gebunden bzw. im Organismus verteilt, auch abgebaut, sodaß die Neutralisierung oder Zerstörung der histogenen oder nicht spezifischen Gifte und Fermente nicht erfolgt und infolgedessen die Infektion ihren Fortgang nimmt.

Die starke Wirkung des Normalserums läßt ebenfalls gewisse Schlüsse auf die Art der Heilwirkung des Gasödemserums zu. Wir können annehmen, daß mehrere Komponenten im Gasödemserum vorhanden und therapeutisch wirksam sind. Die nicht spezifische ist auch im Normalserum vorhanden, die spezifische muß daneben im Gasödemserum angenommen werden und kann auf der Anwesenheit von antiinfektiösen Stoffen, Antitoxinen oder Antifermenten beruhen.

Als praktisches Ergebnis ergibt sich daher die Folgerung, das Gasbrandserum in erster Linie therapeutisch bei Verwundeten, sobald der Gasbrand auftritt, anzuwenden, und zwar durch Verabreichung großer Dosen von 150—200 ccm, die in der Nähe der Infektionsstelle intravenös und subkutan, auf mehrere Körperstellen verteilt, zu injizieren sind.

Chemothera-
peutische
Versuche.

Morgenroth und *Bieling* glaubten, in gewissen höheren Homologen der Hydrochinreihe, besonders im Vuzin (Isoctylhydrocuprein), Substanzen gefunden zu haben, die sowohl im Reagenzglas, als auch im Tierversuch noch in stärksten Verdünnungen auf die Gasbranderreger in spezifischer Weise abtötend einwirken sollen, und sprechen auf Grund ihrer Versuche direkt von einer „Chemotherapie des Gasbrands“. Nach den Untersuchungen von *Ritz* und *Schlossberger* handelt es sich jedoch bei der Wirkung sowohl der *Morgenrothschen* Präparate als auch einer Anzahl anderer antiseptischer Stoffe auf Gasbrandbakterien, soweit eine solche überhaupt feststellbar ist, ausschließlich um eine Entwicklungshemmung, die allerdings bei resistenteren Tieren gelegentlich zur Ausheilung des Prozesses führen kann.

Literatur.

- v. Werdt*, Der Gasbrand und seine Erreger. Handbuch der pathog. Mikroorganismen, herausgegeben von *Kolle* und *v. Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 4 (1912). — Malignes Ödem. Ebenda.
- Carl*, Malignes Ödem bei Haustieren. Ebenda.
- Gaffky*, Experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkommodative Züchtung. Mitt. aus d. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 1, 1881.
- Pasteur*, Sur le vibron septique. Bulletin de l'Acad. de méd. 1877 und 1881.
- Brieger* und *Ehrlich*, Über das Auftreten des malignen Ödems bei Typhus abdom. Berliner klin. Wochenschr. 1882.
- v. Hibler*, Untersuchungen über pathogene Anaeroben. Jena, G. Fischer, 1908. — Beiträge zur Kenntnis der durch anaerobe Spaltpilze erzeugten Infektionskrankheiten der Tiere und des Menschen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.
- Welch* und *Nuttall*, Bullet. John Hopkins Hospital, 1892.
- E. Fraenkel*, Über Gasphegmone. Hamburg, L. Voss, 1893. — Über Gasphegmone, Schaumorgane und deren Erreger. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 40, 1902. — Anaerobe Wundinfektionen. *Weichardts* Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie usw. Bd. II. 1917. — Über die Reinzüchtung der Krankheitserreger des malignen Ödems und Gasbrandes aus infizierten Wunden. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 81, 1918.
- Leclainche* und *Vallée*, Etude comparée du vibron septique et de la bactérie du charbon symptomatique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900.
- Hitschmann* und *Lindenthal*, Über die Gangrène foudroyante. Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien, 1899.
- Ghon* und *Sachs*, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 34—36, 1903—1904.
- Albrecht*, Über Infektion mit gasbildenden Bakterien. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 67, 1902.
- Grassberger* und *Schattenfroh*, Über Buttersäurebazillen und ihre Beziehungen zu der Gasphegmone. Münchener med. Wochenschr., 1900. — Arch. f. Hygiene, Bd. 37 (1900), 48 (1903) und 60 (1907).
- Westenhöfer*, Über Schaumorgane und Gangrène foudroyante. *Virchows* Archiv, Bd. 168 und 170, 1902.
- Ghon*, Gasbrand. Wiener klin. Wochenschr. 1917, Nr. 13.
- Gaethgens*, Vergleichende Untersuchungen über die Erreger des Gasbrandes und des malignen Ödems. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 80, 1917.
- Pfeiffer* und *Bessau*, Über bakteriologische Befunde bei den Gasphegmonen Kriegsverletzter. Deutsche med. Wochenschr., 1917, Nr. 39—41.
- Conradi* und *Bieling*, Zur Ätiologie und Pathogenese des Gasbrands. Münchener med. Wochenschr., 1916, Nr. 4, 5, 28, 29, 44, 45.
- Aschoff*, Zur Frage der Ätiologie und Prophylaxe der Gasödeme. Deutsche med. Wochenschr., 1916, Nr. 16—17.
- Zeissler*, Über die Reinzüchtung pathogener Anaerobier. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 86, 1918.
- Kolle*, *Ritz* und *Schlossberger*, Untersuchungen über die Biologie der Bakterien der Gasödemgruppe. Med. Klinik, 1918, Nr. 12, 24 und 35.

- v. Wassermann*, Experimentell-therapeutische Studien aus der Gruppe der Gasbrand-
erreger. Med. Klinik, 1916, Nr. 17.
- Klose*, Zur Frage der Blutinfektion mit Gasödembazillen bei der Gasödemerkrankung.
Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 85, 1918. — Toxin- und Antitoxinver-
suche mit einem zur Gruppe der Gasödembazillen gehörenden Anaëroben.
Münchener med. Wochenschr., 1917, Nr. 48.
- Ficker*, Über ein Toxin des aus Gasbrandfällen isolierten *Bacillus oedematis maligni*.
Med. Klinik, 1917, Nr. 45.
- Untersuchungen über Serumschutz bei Gasödem. Veröffentl. aus dem Gebiete des
Militärsanitätswesens, Heft 68. Berlin, A. Hirschwald, 1918.
- Kolle*, *Sachs* und *Georgi*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des
Gasödemserums. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 86, 1918. — Sero-
logische und serotherapeutische Studien bei Gasödem. Deutsche med. Wochen-
schrift, 1918, Nr. 10.
- Kolle*, Serotherapeutische Versuche bei Gasbrand. Veröffentl. aus dem Gebiete des
Militärsanitätswesens, Heft 71, 1918.
- Weinberg* und *Séguin*, La gangrène gazeuse. Paris, Masson & Co., 1918.
- Schlossberger*, Die Hämotoxine der Gasbrandbakterien. Münchener med. Wochenschr.,
1919. — Arbeiten aus dem Inst. f. experim. Therapie und aus dem Georg Speyer-
Hause, Heft 6 u. 7. Jena, G. Fischer, 1919.
- Ritz* und *Schlossberger*, Über die Wirkung chemischer Mittel auf Gasbrandbakterien,
in vitro und in vivo. Ebenda, Heft 7, 1919.
- Morgenroth* und *Bieling*, Berl. klin. Wochenschr., 1917, Nr. 30 u. 51. — Zeitschr. f.
Immunitätsforschung, Bd. 27, 1918.
- Straub*, Toxikologische Untersuchung des *Fickerschen* Gasödemtoxins und Anti-
toxins. Münch. med. med. Wochenschr., 1919, Nr. 4.
-

32. VORLESUNG.

Botulismus.

Wesen der
Krankheit.

Der **Botulismus**, auch Allantiasis genannt, ist eine Vergiftungskrankheit. Er wird beobachtet nach dem Genuß von Wurst, Fleisch oder Fischen, in selteneren Fällen auch von Gemüsen, die nach längerer Aufbewahrung oder in konserviertem Zustande genossen werden, und wird deshalb auch schlechthin als Fleisch-, Wurst- oder Fischvergiftung bezeichnet.

Die Krankheit ist streng zu trennen von den fieberhaften, durch die Paratyphus- oder Enteritiskakterien hervorgerufenen sogenannten Fleischvergiftungen, die wir in Vorlesung 18 ausführlicher besprochen haben; denn während es sich bei letzteren Krankheiten um einen infektiösen Prozeß handelt, in dessen Verlauf sich die Krankheitserreger in dem Darm und den inneren Organen des Erkrankten vermehren, ist bei Botulismus eine reine Vergiftung mit löslichen, in dem Fleisch oder Gemüse präformierten Giftstoffen das Wesentliche. Die Nahrungsmittel, die nach ihrer Konservierung Anlaß zur Vergiftung geben, stammen von gesunden Tieren oder, wenn es sich um Gemüse handelt, von gesunden Pflanzen und sind, in frischem Zustande genossen, unschädlich. Die Giftbildung in ihnen erfolgt erst während der Aufbewahrung, und zwar durch eine spezifische Bakterienart, den *Bacillus botulinus*, der im Jahre 1895 von *van Ermengem* entdeckt und näher beschrieben wurde.

Besonders bemerkenswert ist, daß die Nahrungsmittel keine putriden Veränderungen zu zeigen brauchen und deshalb meist auch nur wenig Fäulnisbakterien enthalten. In anderen Fällen aber weisen die Konserven stärkere Veränderungen auf oder fallen bei der Zubereitung durch ihren Geruch oder die Bildung von Gasblasen auf. Nicht alle Teile z. B. von Würsten oder größeren Schinken oder Fischkonserven enthalten das Gift in gleicher Menge. Gewissermaßen in Inseln wächst der anaërobe Erreger des Botulismus in den Konserven und führt so zur Giftentwicklung nicht in allen Teilen, sondern nur an den Stellen, an denen er sich vermehrt hat. Damit hängt es zusammen, daß keineswegs immer alle Personen, die von solchen mit dem *Bacillus botulinus* behafteten Nahrungsmitteln gegessen haben, erkranken. Wir haben keine Anhaltspunkte für die Annahme, daß die einzelnen Menschen in verschiedener Weise auf das Botulinusgift reagieren und sich das Verschontbleiben einzelner Individuen auf diese Weise erklären läßt.

Die ersten Erscheinungen der Botulismus-Krankheit stellen sich 24—48 Stunden nach dem Genuß der gifthaltigen Nahrungsmittel ein. Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen Erscheinungen von seiten des Nervensystems, und zwar vorwiegend von seiten der Hirnnerven, deren Kerne von den Giften getroffen werden, also Lähmungen und sekretorische Störungen. Die äußerst charakteristischen Symptome sind: Akkommodationslähmung, Mydriasis, Ptosis, Doppeltsehen infolge Lähmung der assoziierten Augenmuskeln, Parese der Zungenmuskeln, Trockenheit und Rötung der Mund- und Rachenschleimhaut, Aufhören der Speichelsekretion, Aphonie und Dysphagie infolge Lähmung der Schlundmuskulatur. Zuweilen schließen sich symmetrische Extremitätenlähmungen an. Die Symptome von seiten des Darmkanals sind verschieden. Mitunter leiden die Patienten an heftigem Durchfall und Erbrechen, während in anderen Fällen Verstopfung eintritt. Meist besteht hartnäckige Urinverhaltung. Das Bewußtsein ist ungestört, die Empfindlichkeit der Haut in vollem Umfange erhalten. Fieber ist nicht vorhanden oder tritt erst sekundär ein, wenn hartnäckige Verstopfung besteht. Wenn die Kranken zur Genesung kommen, gehen die Muskellähmungen langsam zurück. War die Menge des aufgenommenen Giftes aber sehr groß, so kommt es zum Tode unter den Erscheinungen der akuten Bulbärparalyse.

Das klinische Bild des Botulismus weist oft große Ähnlichkeit auf mit dem der Bulbärparalyse und ferner mit den Erscheinungen nach Vergiftungen durch pflanzliche Alkaloide (Atropin, Hyoszin, Gelsemin usw.) oder durch Ptomainbasen (Gadinin, Methylguanidin usw.) oder durch Spirituosen, die Methylalkohol enthalten. Nur der Nachweis des Erregers und die typischen Wirkungen, die sich im Tierversuch mit dessen Kulturfiltraten oder mit Auszügen der mit den Botulinusbazillen behafteten Nahrungsmittel hervorrufen lassen, können mit Sicherheit die Diagnose entscheiden.

Bei Menschen und Tieren, die der Vergiftung erlegen sind, beobachtet man starke Blutfüllung der inneren Organe und Gefäßerweiterungen, am ausgesprochensten am zentralen Nervensystem. In ihm und in den Organen der großen Körperhöhlen finden sich auch Extravasate. Die Zellen der Leber, der Nieren und die Endothelien der Gefäße weisen, wenn die Vergiftung nach längerer Zeit zum Tode geführt hat, fettige Degeneration auf. An den großen Ganglienzellen der betroffenen Gehirnnerven sah *Marinescu* bei Tieren, die mit Botulinusgift getötet waren, Quellung und Zerfall der Kerne (Chromatolyse). Die Bazillen sind in den Organen der an Botulismus verstorbenen Menschen nicht nachweisbar, nur bei den nach Injektion großer Kulturmengen eingegangenen Tieren sind sie, wenn auch in geringer Zahl, zu finden. Hier handelt es sich, da ihr Nachweis im Blut *intra vitam* nie gelingt, um postmortale oder agonale Verschleppung der Bazillen.

Der *Bacillus botulinus* ist ein bewegliches Stäbchen mit leicht abgerundeten Enden, das 4—8 sehr feine, peritrich angeordnete Geißeln besitzt. Er färbt sich gut mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach *Gram* positiv (Taf. 39, Fig. 2). Seine Länge beträgt 4—6 μ , seine Breite 0.9—1.2 μ . Die Sporen des Bazillus (Taf. 39, Fig. 3) sind endständig und zeichnen sich im Vergleich zu anderen Bakteriensporen durch keine besondere Widerstandsfähigkeit aus, denn schon einstündige Erwärmung der sporenhaltigen Kulturen auf 80° C bewirkt eine sichere Abtötung. Wachstum auf künstlichen Nährböden erfolgt nur unter anaëroben Be-

dingungen (Taf. 39, Fig. 1). Als besonders geeignet erweisen sich traubenzuckerhaltige Medien von stark alkalischer Reaktion. Das Wachstumsoptimum liegt zwischen 18 und 25° C, während bei höherer Temperatur nur Involutionsformen erzeugt werden und, wie gleich vorweg erwähnt sei, die Giftbildung völlig darniederliegt. Die Agarkultur zeigt keine besonderen Charakteristika. Auf Traubenzuckergelatineplatten bildet der *Bacillus botulinus* anfangs kreisrunde, durchsichtige, leicht gelblich gefärbte, die Gelatine verflüssigende Kolonien, die aus groben, in steter Bewegung befindlichen Granulationen zusammengesetzt sind. Später werden die Kolonien bräunlich und undurchsichtig und zeigen nur an den Rändern einen schmalen Saum von beweglichen Körnern. Die in den Kulturen entstehenden reichlichen Gase bestehen hauptsächlich aus Methan und Wasserstoff und weisen einen sehr charakteristischen Geruch nach ranziger Butter auf. Traubenzucker wird durch den *Bacillus botulinus* zersetzt, während Rohrzucker und Milchzucker nicht zerlegt werden. Die Reinkulturen des Bazillus müssen häufig (alle 14—18 Tage) überimpft werden, da sie leicht eingehen.

Toxinbildung
und Tier-
pathogenität.

Die Giftbildung der Bazillen erfolgt am stärksten in flüssigen Nährböden bei Temperaturen von 18—23° C, nicht aber bei höheren Temperaturen, und läßt sich durch Verfütterung der Kulturen und durch subkutane oder intravenöse Einspritzung der von den lebenden Bakterien befreiten gifthaltigen Filtrate der Kulturen bei verschiedenen Tierarten nachweisen. In Kulturen sind schon nach 2—4tägigem Wachstum erhebliche Giftmengen nachweisbar. 0·0001—0·00005 *ccm* Gift, unter die Haut oder direkt in die Blutbahn eingeführt, töten Meerschweinchen, 0·0005—0·0001 *ccm* Kaninchen innerhalb 3—4 Tagen unter ausgesprochenen paretischen Erscheinungen. Auch die wässerigen Extrakte von Nahrungsmitteln, deren Genuß zu Botulismus führte, enthalten das spezifische Gift.

Der *Bacillus botulinus* besitzt nicht die Fähigkeit, sich im Organismus der Warmblüter zu vermehren. Weder im Darm, noch im Unterhautzellgewebe oder im Blut kann er sich, selbst wenn große Mengen Kulturmasse eingeführt werden, längere Zeit lebend erhalten. Wir sahen schon, daß bei höheren Temperaturen und bei Körperwärme eine Giftbildung nicht in Frage kommt. *van Ermengem* hat deshalb vorgeschlagen, den Bazillus, der kein infektiöser pathogener Mikroorganismus im engeren Sinne ist, als einen toxigenen Saprophyten zu bezeichnen. Diese Charakterisierung ist durchaus zutreffend, denn der *Bacillus botulinus* wirkt eben bei Menschen und Tieren nur dadurch krankmachend, daß seine während des saprophytischen Daseins erzeugten Giftstoffe zur Wirkung kommen. Bei Meerschweinchen, Mäusen und Affen genügt die Verfütterung von wenigen Tropfen gifthaltiger Bouillonkultur, um ein ähnliches, häufig zum Tode führendes Krankheitsbild auszulösen, wie wir es für den Botulismus des Menschen beschrieben haben. Es entstehen Paresen, Erweiterung der Pupillen, Aphonie, sekretorische Störungen und Dyspnoe. Kaninchen und Katzen lassen sich vom Darmkanal aus nicht vergiften, wohl aber vom Unterhautzellgewebe aus. Tauben und Hühner sind auch gegen die subkutane Einverleibung des Giftes sehr widerstandsfähig. Sie lassen sich nur

durch große Mengen des Botulismusgiftes unter den charakteristischen Krankheitserscheinungen töten.

Über die chemischen Eigenschaften des Toxins wissen wir ebenso wenig, wie über die des Tetanus- und Diphtheriegiftes, wohl aber läßt sich experimentell feststellen, daß das Botulismusgift durch Erhitzung auf höhere Temperaturen leicht zerstörbar ist. Auch Alkalien, z. B. 3proz. Sodalösung, führen eine schnelle Dissoziation des Toxins herbei. In gleichem Sinne wirkt Sonnenlicht und diffuses Tageslicht. Durch die leichte Resorptionsfähigkeit vom Darmkanal unterscheidet sich das Botulismusgift von anderen Bakterientoxinen. Als ein solches charakterisiert es sich aber außer durch seine antigenen Eigenschaften durch die Wirkung bei Mensch und Tier, die erst nach einer bestimmten Latenzzeit, auch bei Verwendung größter Dosen, zutage tritt.

Kempner ist es gelungen, durch Vorbehandlung von Tieren mit steigenden Dosen des Botulismusgiftes ein Serum mit antitoxischen Eigenschaften herzustellen. Bei Tierversuchen zeigte das so erhaltene **Botulismusantitoxin** nicht nur schützende Wirkung, sondern auch deutliche Heileffekte bei vergifteten Tieren, selbst wenn 24 Stunden seit der Einspritzung des Giftes verflossen waren. Das Serum vermag bei prophylaktischer und gleichzeitiger Injektion die Degeneration der Ganglienzellen zu verhindern. *Leuchs* stellte fest, daß einzelne Stämme des *Bacillus botulinus* unter Umständen Gifte produzieren, die sich in ihrer krankmachenden Wirkung nicht voneinander unterscheiden lassen, die sich aber doch auf Grund ihres immunisatorischen Verhaltens als verschieden in ihrem Rezeptorenapparat zusammengesetzt erweisen. Aus diesem Grunde sind von einem Botulismusserum sichere Heilerfolge in der Praxis nur dann zu erwarten, wenn es mit den Toxinen von mehreren immunisatorisch verschiedenartigen Stämmen, d. h. polyvalent hergestellt ist.

*Botulismus-
antitoxin.*

Wenn auch über die Wirkung dieses Antitoxins beim Menschen größere Erfahrungen noch nicht vorliegen, so hat es sich doch in Einzelfällen hervorragend bewährt. Jedenfalls ist seine therapeutische Anwendung bei jedem Falle von Botulismus durchaus angezeigt. Leider wird es nur in seltenen Fällen rechtzeitig verfügbar sein. Wie ein von *Nonnenbruch* mitgeteilter Krankheitsfall beweist, kann die Serumtherapie aber trotz schwerster Vergiftung auch noch lebensrettend wirken, wenn sie erst am 13. Krankheitstage eingeleitet wird. *Nonnenbruch* gab 3mal Serumgaben von 20 ccm intramuskulär. Das Serum wird im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin hergestellt und abgegeben.

Eine **Verhütung** der Botulismuskrankheit kann nur dadurch erreicht werden, daß man Konserven (gesalzenes Fleisch, Würste usw.), die anaeroben Gärungen besonders ausgesetzt sind, nur genießt, nachdem sie nochmals der Kochhitze ausgesetzt sind, die die Gifte zerstört. Namentlich sind Konserven, die ranzig oder nach Buttersäure schmecken oder riechen oder Gärungserscheinungen zeigen, unbedingt zu verwerfen. Salzlake, in denen Fleisch, Fische u. dgl. konserviert werden, müssen wenigstens 10% Kochsalz enthalten, wenn eine Wucherung des *Bacillus botulinus* verhindert werden soll. Mit einer weiteren Verbreitung des Bazillus in der Natur braucht nicht gerechnet zu werden. *van Ermengem* suchte ihn im Kot der Haustiere, im Darminhalt von Fischen, in Erde, Schlamm usw. vergebens.

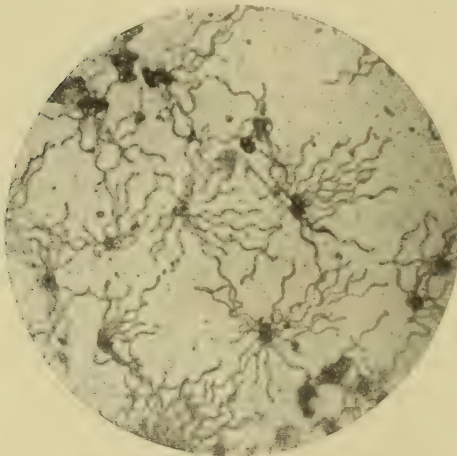
Prophylaxe.

Der *Bacillus botulinus* ist aber keineswegs der einzige Mikroorganismus, der in konserviertem Fleisch und pflanzlichen Nahrungsmitteln

starkwirkende Toxine bildet. Anderer Ätiologie waren z. B. die von *Levy*, *Wesenberg*, *Glücksman*, *Silberschmidt*, *Pfuhl*, *Schumburg* u. a. beschriebenen Vergiftungen einzelner Personen und Massenvergiftungen, die ebenfalls nach Genuß von putrid zersetztem Fleisch oder anderen Nahrungsmitteln auftraten. Die Giftstoffe waren in allen diesen Fällen in den an sich unschädlichen Speisen durch Wucherung eines zweiten toxischen Saprophyten nachträglich gebildet worden, nämlich des *Bacillus proteus vulgaris*.

Der *Bacillus proteus vulgaris* ist ein Kurzstäbchen von 2 μ Länge und 0.5 μ Breite. Er bildet keine Sporen, ist beweglich und besitzt viele peritriche Geißeln (Fig. 135). Der Gramschen Färbung gegenüber verhält er sich negativ. Auf und in Nährböden verbreitet er sich rasch und bildet sogenannte Schwarmkolonien, besonders leicht auf der Agaroberfläche und in der von ihm verflüssigten Gelatine. Der Name „Proteus“ wurde dem Bazillus 1885 von *Häuser* gegeben, der ihn als Fäulniserreger erkannte und schon beobachtete, daß er viele Spielarten und Abarten bildet, die biologisch und morphologisch erhebliche Unterschiede aufweisen.

Fig. 135.



Bac. proteus vulgaris. Geißelfärbung.

Der *Bacillus proteus* mit seinen Spielarten ist der verbreitetste Fäulniserreger in totem Substrat, auch im Darmkanal des Menschen. Bei der Zersetzung der Eiweißkörper entstehen zum Teil basische, stark toxisch wirkende Produkte. Auch Harnstoff wird durch ihn zerlegt und in Ammoniumkarbonat übergeführt. Zuckerarten werden unter Gas- und Säurebildung zerlegt.

Während die pathogen-infectiöse Wirkung des *Bacillus proteus vulgaris* umstritten ist, sind Intoxikationen mit Nahrungsmitteln, namentlich Fleisch, die reichlich von den Bazillen durchwuchert und unter Bildung von giftigen Stoffen zerlegt waren, nicht gerade selten. Auch die endotoxinhaltigen Bakte-

rienleiber des massenhaft vorhandenen Proteusbazillus sind bei der Entstehung dieser Fleisch- und Wurstvergiftung wohl mitbeteiligt. Die klinischen Symptome dieser Intoxikation sind heftige Enteritis, Erbrechen und Krämpfe, also cholerineartig. Häufig treten leichte Fieberbewegungen auf.

Vielleicht spielen bei der Entstehung der giftigen Stoffe neben dem *Bacillus proteus* auch das *Bacterium coli* oder ähnliche Bakterien, die echte Toxine erzeugen, eine Rolle. Nur die Toxine rufen das Krankheitsbild hervor, nicht aber die in faulendem Fleisch erzeugten Fäulnisalkaloide. Die Vergiftungen mit Fleisch, Wurst, Fischen, Konserven und Gemüsen, die durch Wucherung der letztgenannten Bakterienarten für den Menschen toxisch geworden sind, stehen aber an Zahl und Verbreitung hinter den durch den *Bacillus botulinus* bedingten Vergiftungen zurück. Sie führen auch, im Gegensatz zur Botulismusvergiftung, nur sehr selten zum Tode.

Literatur.

van Ermengem, Der *Bacillus botulinus* und der Botulismus. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 4, 1912. — Über Fälle von Fleischvergiftung mit Symptomen des Botulismus. *Zentralblatt f. Bakt.*, Bd. 19, 1896. — Über einen neuen anaëroben Bazillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh.*, Bd. 26, 1897.

- Müller*, Das Wurstgift. Deutsche Klinik, 1869 u. 1870.
Ossipoff, Influence de l'intoxication botulinique sur le système nerveux central. Ann. de l'Institut Pasteur, t. 14, 1900.
Brieger u. *Kempner*, Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Kempner u. *Pollak*, Die Wirkung des Botulismustoxins und seiner spezifischen Antitoxine auf die Nervenzellen. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Kempner u. *Schepilewski*, Über antitoxische Substanzen gegenüber dem Botulismusgift. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 27.
Kempner, Das Antitoxin des Botulismus. Ebenda, Bd. 26, 1897.
Leuchs, Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins des Bacillus botulinus. Ebenda, Bd. 65, 1910.
Pfuhl, Massenerkrankung nach Wurstgenuß. Ebenda, Bd. 35.
Schumburg, Wurstvergiftung. Ebenda, Bd. 41.
Levy, Experimentelles und Klinisches über die Sepsinvergiftung und ihren Zusammenhang mit dem Bac. proteus. Arch. f. exp. Pathol., 1898.
Wesenberg, Beitrag zur Bakteriologie der Fleischvergiftung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28.
Glücksmann, Fleischvergiftung, verursacht durch Bac. proteus vulgaris. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25.
Silberschmidt, Über eine Fleischvergiftung. Korr.-Blatt f. Schweizer Ärzte, 1896.
Ehrenberg, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 11, 1887.
Senckspiehl, Über Massenerkrankungen nach Fleischgenuß, besonders durch Wurst- und Fleischgift. Inaugural-Dissertation, Berlin 1887.
Schaff, Erkrankungen nach Genuß von Leberwurst. Med. Korr.-Blatt d. württemberg. ärztl. Vereines, Bd. 67.
Nonnenbruch, Ein mit Serumbehandlung geheilter Fall von Botulismus. Münch. med. Wochenschr., 1917, Nr. 43.
-

33. VORLESUNG.

Influenza. — Keuchhusten.

In dieser Vorlesung sollen zwei Infektionskrankheiten gemeinsam besprochen werden, deren Ätiologie zwar noch nicht restlos geklärt ist, bei denen aber hämoglobinophile Bakterien so häufig nachzuweisen sind, daß sie von vielen Autoren als die Erreger oder als dominante Begleitbakterien angesehen werden. Im Anschluß daran werden die sogenannten „Pseudoinfluenzabazillen“ kurz zu würdigen sein.

I. Influenza.

Unter dem Begriff der „Influenza“ oder „Grippe“ werden im ärztlichen Sprachgebrauch viele Affektionen zusammengefaßt, die ätiologisch nicht zu der als spezifische Infektionskrankheit anzusehenden Influenza gehören. Gerade bei dieser Krankheit kann die klinische Diagnose außerordentliche Schwierigkeiten bereiten, denn es gibt verschiedene durch Pneumokokken und Streptokokken hervorgerufene akute Erkrankungen der Respirationswege, die im klinischen Bilde die größte Ähnlichkeit mit der Influenza aufweisen können. Die alljährlich in den Winter- und Frühjahrsmonaten sich einstellenden übertragbaren grippeähnlichen Erkrankungen, die vielfach unrichtigerweise mit dem Namen „Influenza“ belegt werden, haben mit der eigentlichen, pandemisch sich ausbreitenden und dann erfahrungsgemäß für längere Zeit vollständig wieder verschwindenden Influenza nichts zu tun.

Geschichtliches.

Es ist müßig, geschichtliche Betrachtungen über das Vorkommen der Influenza in früheren Jahrhunderten und im Altertum anzustellen. Sicher ist, daß die Influenza ebensowenig wie die anderen Infektionskrankheiten in späterer oder früherer Zeit autchthon entstanden ist. Die Abgrenzung der Epidemien von anderen Seuchen allein auf Grund von Beschreibungen dürfte heutzutage außerordentlich schwierig sein. Die Aufzeichnungen aus dem 18. und 19. Jahrhundert enthalten allerdings Mitteilungen über die klinischen Erscheinungen der Krankheit, wie sie bei verschiedenen Pandemien so präzise beobachtet sind, daß man daraufhin die einzelnen großen Seuchenzüge der Influenza während der letzten Jahrhunderte wohl verfolgen kann. Bei allen diesen Pandemien, die den ganzen Erdkreis innerhalb kurzer Zeit umzogen haben, wird von den Schriftstellern das plötzliche Befallenwerden der Kranken in voller Gesundheit und die außerordentlich rasche Verbreitung der Seuche von Ort zu Ort, oft über weite Strecken in einem Lande hin, hervorgehoben. Die wichtigste der großen Epidemien des 19. Jahrhunderts ist diejenige, welche im Jahre 1889 begann und sich in Deutschland bis 1893 gehalten hat. Bei dieser Epidemie wurde von *Richard Pfeiffer* 1892 ein außerordentlich kleines Stäbchen, der Influenzabazillus, als der Erreger der epidemischen Influenza beschrieben. Innerhalb weniger Wochen wurde die von Rußland her eingedrungene Seuche gegen Ende

des Jahres 1889 in ganz Deutschland von Osten nach Westen in fast jede Stadt und jedes Dorf verschleppt. Von Deutschland überzog sie Frankreich, Italien, England und das übrige Europa. Seit dieser Zeit war, abgesehen von kleinen Nachepidemien, die in den Jahren 1895/96 und 1906/08 beobachtet wurden, die pandemische Influenza verschwunden, bis es im Frühjahr 1918 zu einem neuen heftigen Seuchenausbruch kam.

Bezüglich der **Ätiologie** der pandemisch auftretenden Influenza vertraten auf Grund der Entdeckung des Influenzabazillus durch *R. Pfeiffer* gelegentlich der letzten großen Pandemie 1889/92 die meisten Forscher die Ansicht, daß der *Pfeiffersche* Bazillus der alleinige Erreger der Seuche sei. Mancherlei bakteriologische Befunde hatten allerdings bei kritischen Untersuchern einige Skepsis hervorgerufen. In erster Linie war es die Tatsache, daß Bazillen, die sich biologisch in nichts von den Influenzabazillen unterschieden, bei Menschen, die gar nicht an Influenza litten und auch nicht zum Ausgangspunkt von Influenzaepidemien wurden oder zu Ansteckungen in ihrer Umgebung führten, häufig gefunden wurden. Von Phthisikern und Kranken mit chronischer Bronchitis und Bronchiektasien wurden jahrelang derartige Influenzastäbchen mit dem Sputum entleert, ohne daß die Bazillenträger selbst oder ihre Umgebung an Influenza erkrankten. Auch bei katarrhalischen Affektionen der Luftwege, die klinisch keinesfalls als abortive Influenzaformen zu deuten waren, wurden die Bazillen gefunden (*Jochmann* u. a.).

Ätiologie.

Eine entscheidende Wendung in der Beurteilung der Influenza-ätiologie hat die große Grippe-Pandemie gebracht, die seit Frühjahr 1918 ganz Europa und auch andere Erdteile heimgesucht hat. Diese auch als „Spanische Krankheit“ bezeichnete Seuche war eine echte Grippe-Epidemie. Trotz mancher klinischer und pathologisch-anatomischer Unterschiede gegenüber den bei der letzten Epidemie erhobenen Befunden muß sie als eine Wiederkehr der echten Influenza bezeichnet werden, dieser eminent ansteckenden und sich mit der Schnelligkeit des Verkehrs ausbreitenden Infektionskrankheit, die schon mehrfach wie ein Influenzamedium den ganzen bewohnten Erdkreis überzog. Diese letzte Epidemie, die noch nicht völlig abgeklungen ist, hat Gelegenheit zu zahlreichen bakteriologischen Untersuchungen gegeben, deren Ergebnisse zwar keine endgültige Klärung der Ätiologie der Grippe („Spanische Krankheit“), aber doch sichere Anhaltspunkte für die Bewertung der bisher als ätiologisches Agens angesehenen Bazillen gegeben hat.

Als zweifelsfrei kann zunächst die Tatsache gelten, daß bei einer großen Anzahl von sicheren Influenzafällen, die bakteriologisch während des Lebens und auf dem Leichentisch untersucht wurden, die Influenzabazillen, die im folgenden beschrieben werden sollen, nicht gefunden wurden. Diese negativen Befunde sind an verschiedenen Orten nicht nur bei Einzelfällen einer Epidemie, sondern bei allen Fällen oder der Mehrzahl erhoben. Da der mikroskopische Nachweis der Influenzabazillen — zumal diese sich in Fällen reiner „Bazillen-Influenza“ immer in großen Mengen allein oder mit andern Bakterien gemischt finden — für jeden Bakteriologen von Fach ein Leichtes und auch die Züchtung auf geeigneten hämoglobinhaltigen Nährböden nicht schwierig ist, kann der negative Befund nicht ohne weiteres der mangelnden Technik oder Erfahrung der Untersucher zur Last gelegt werden. Ebenso gesichert ist die Feststellung anderer pathogener Bakterien,

namentlich von Diplokokken, Pneumokokken und Streptokokken, häufig in Reinkultur und in größten Mengen, in dem Sputum oder bei Influenza-
leichen. Diesen quoad Influenzabazillen negativen Befunden stehen eine ganze Reihe von Beobachtungen gegenüber, in denen die Influenza-
bazillen vorwiegend oder in Gemeinschaft mit den genannten Mikroben
nachgewiesen wurden. Auffallend ist neben der örtlichen die zeitliche
Verteilung der positiven Befunde. In einigen Städten wurden zu Anfang
der Epidemie keine Influenzabazillen gefunden, im späteren Verlauf,
namentlich zu Beginn der kalten Jahreszeit häuften sich dann die posi-
tiven Befunde; an anderen Orten war der Verlauf ein umgekehrter. An
manchen Orten wurden die Influenzabazillen bei fast jeder Influenza-
erkrankung gefunden, so z. B. von *R. Pfeiffer*, an anderen garnicht
oder nur in einem verschwindenden Prozentsatz der Fälle, wie z. B.
in Hamburg in 4 von 1200 untersuchten Fällen (*Graetz*).

Die Ergebnisse, die hier kurz skizziert sind, haben die Mehrzahl
der Forscher zu einer gewissen Zurückhaltung in der Bewertung der
Influenzabazillen als alleinige Erreger der Grippe veranlaßt. Es ist die
Anschauung vertreten worden, daß die Influenza keine ätiologische Ein-
heit darstelle, sondern nur einen einheitlichen klinischen Symptomen-
komplex, der möglicherweise außer durch die *Pfeifferschen* Stäbchen
auch durch Diplokokken, Pneumokokken und Diplostreptokokken, die
eine besondere Virulenz erworben hätten, hervorgerufen werde. *H. Sahli*
nimmt an, daß die Influenza durch eine Symbiose der verschiedenen bei
ihr gefundenen Mikroben bedingt würde. Mit der Annahme einer Vielheit
der Erreger bei gleichem klinischen Symptomenkomplex ließe sich aber
die Entstehung der Epidemien ebenso wenig erklären, wie durch die
Hypothese der Symbiose bzw. gleichzeitiger Invasion der verschiedenen
bei Influenza gefundenen Kokken und Stäbchen.

Andere Autoren sind der Ansicht, daß das infektiöse Agens in keinem
der gefundenen Spaltpilze verkörpert, sondern daß ein ultravisibler
Mikrobe der alleinige Erreger sei, während die Kokken und Influenza-
bazillen nur als Mischinfektionserreger oder Begleitbakterien aufzufassen
wären. Die von einigen Seiten angestellten Versuche, das ultravisible
Virus durch Infektion von Menschen mit dem „bakterienfreien“ Filtrat
von frischem Influenzasputum nachzuweisen, sind ohne Erfolg oder
nicht völlig beweisend verlaufen (*Kruse, Selter*).

Die Versuche, den von *R. Pfeiffer* gegen Ende der großen Pandemie
1889/92 gefundenen „Influenzabazillus“ als alleinigen Erreger der letzten
pandemischen Influenza-Ausbreitung (Spanische Grippe) hinzustellen,
müssen jedenfalls als gescheitert gelten. Schon *Jochmann* hat (1914)
auf Grund der oben erwähnten Befunde bei Phthisikern und auf Grund
der Tatsache, daß auch bei Masern- und Scharlachkranken, bei Fällen
echter Diphtherie und auch bei Keuchhustenkranken, die bronchopneu-
monische Prozesse aufwiesen, hämoglobinophile, von den Influenzabak-
terien nicht differenzierbare Stäbchen so oft gefunden wurden (*Jehle*,
Jochmann, *Wohlwill*, *Auerbach*, *Sueßwein*, *Liebscher*), die Behauptung
aufgestellt, die ätiologische Bedeutung der Influenzabakterien bedürfe
noch weiterer Klärung. Das Studium der Influenza-Epidemie 1918—19
hat dieser, auch von uns und anderen Autoren schon vertretenen An-
schauung völlig Recht gegeben. Es ist nach den Erfahrungen der

letzten Epidemie erst noch zu beweisen, daß die Influenzabakterien eine dominantere Rolle als die ebenso häufig gefundenen Diplokokken, Pneumokokken etc. bei der Pathogenese der Krankheit spielen. Die Verdienste von *R. Pfeiffer*, den nach ihm benannten Bazillus zuerst gezüchtet und als hämoglobinophil sowie als sehr häufigen Befund bei epidemischer Grippe festgestellt zu haben, werden durch die kritische Mitteilung der Tatsachen nicht berührt, die zur weiteren Klärung der Rolle des Bazillus in der Pathologie und der Erforschung des Influenza-problems beitragen sollen.

Aus allen diesen Darlegungen geht jedenfalls hervor, daß die Ätiologie der Influenza noch keineswegs völlig erklärt ist. Mit der Festlegung dieser Tatsache ist der Weiterentwicklung der Forschung mehr gedient, als mit Hypothesen, die nicht genügend experimentell, klinisch und epidemiologisch begründet sind.

Die **klinischen Symptome** der Influenza beginnen in der Regel sehr akut. Häufig eingeleitet von einem Schüttelfrost, setzt ein ziemlich hohes Fieber ein, verbunden mit Abgeschlagenheit, Kopf- und namentlich Rückenschmerzen. Schon sehr bald nach dem Beginn des Fiebers oder schon vorher zeigen sich katarrhalische Erscheinungen an den Schleimhäuten des Respirationstraktus. Meist besteht Schnupfen, Konjunktivitis, Laryngitis, und bald gesellt sich eine Bronchitis hinzu. In vielen Fällen schließt sich an letztere eine Pneumonie an, die hauptsächlich bei Herzkranken, schwächlichen Personen und Phthisikern zur Todesursache wird.

Krankheits-
bild.

Das Charakteristische dieser Influenzapneumonie ist das Auftreten von einzelnen Entzündungsherden in der Lunge, die sich häufig auch durch die Perkussion und Auskultation voneinander abgrenzen lassen. Das Sputum ist anfangs glasig-schleimig, auffallend zähe und klebrig, von gelblichgrüner Farbe, später rein eitrig. Die Pneumonie ist häufig kompliziert durch Pleuritis, Lungenabszesse und Lungenangrän; in vielen Fällen geht sie in Verkäsung über.

Als Folgeerscheinungen der Influenza werden weiterhin häufig Erkrankungen des Mittelohres, Meningitis, Endokarditis und Perikarditis beobachtet. Neben den Erscheinungen des Respirationstraktus stehen nervöse Störungen im Vordergrund des klinischen Bildes, die wohl als der Ausdruck einer starken Giftwirkung der Influenzaerreger aufzufassen sind. Bei Phthisikern geht die akute Form der Influenza häufig in die chronische über, indem die Infiltrationen der Lunge, ausgehend von den tuberkulösen Herden, sich immer weiter ausdehnen.

Charakteristische **Obduktionsbefunde** werden bei Influenzaleichen hauptsächlich in dem Respirationstraktus nachgewiesen. Es finden sich starke Hyperämie der Schleimhäute der Luftwege, nicht selten mit fibrinösen Belägen, und bronchopneumonische Herde oder die für lobuläre Pneumonien charakteristischen Infiltrate. Die Lunge ist auf der Höhe der Krankheit stark infiltriert und bietet dabei ein buntscheckiges Gesamtaussehen auf der Schnittfläche dar. Das die infiltrierten Partien umgebende submuköse Gewebe ist stark hyperämisch. Die Infiltrate können an vielen Stellen von kleinen Abszessen durchsetzt sein, die mit den Bronchien in Verbindung stehen; auch die Bronchien selbst sind häufig ganz mit Eiter gefüllt. Auf Schnitten sieht man neben einer starken Desquamation der Epithelien vorwiegend eine Infiltration mit Eiterzellen in der Gegend der bronchopneumonischen Herde. In

solchen Schnitten lassen sich auch die Erreger, die Influenzabazillen, teils zwischen den Epithelzellen, teils im Innern der Bronchien und in dem die kleinen und kleinsten Bronchien umgebenden Gewebe liegend, nachweisen.

Der In-
fluenzaba-
zillus.
*Morphologie
und Biologie.*

Der **Influenzabazillus** ist ein an den Ecken leicht abgerundetes Stäbchen, das mit zu den kleinsten Mikroorganismen gehört, die wir kennen. Seine Größe schwankt zwischen 0·2 und 0·5 μ . In Ausstrichen aus Krankheitsprodukten und Reinkulturen liegen die Bazillen häufig zu zweien angeordnet, sodaß für den Ungeübten Diplokokken vorge-
täuscht werden können. Auch Scheinfädenbildung wird beobachtet. Zur Färbung eignet sich besonders eine (1 : 10) verdünnte Lösung von Karbolfuchsin. Die Influenzabazillen nehmen den Farbstoff weniger leicht an als andere Bakterienarten, ein Umstand, der bei der Untersuchung von Sputumpräparaten oder von Leichenmaterial für die Diagnose von Wichtigkeit sein kann. Der Gramschen Färbung sind sie nicht zugänglich. Die Influenzabazillen sind unbeweglich und bilden keine Kapseln und Sporen.

Der gewöhnliche Agar und überhaupt die gewöhnlichen, im Laboratorium gebräuchlichen Nährböden sind für die Kultivierung des Influenzabazillus ungeeignet. Nur dann, wenn unverdünntes Sputum der Kranken auf ihnen ausgestrichen wird, kann ein kümmerliches Wachstum in erster Generation erzielt werden. Eine Weiterzüchtung von den Originalröhrchen aus gelingt aber nur in Kulturmedien, die Hämoglobin enthalten. Aus diesem Grunde wird zur Züchtung der Influenzabazillen von vornherein in erster Linie Blutagar benutzt, den man sich aus frischem Tauben-, Kaninchen- oder Menschenblut herstellt. Man verfährt dabei so, daß man nach sorgfältiger Desinfektion der Haut mit Alkohol und Sublimat z. B. aus der Flügelvene der Taube oder der Ohrvene eines Kaninchens Blut austreten läßt. Nachdem man die ersten Tropfen hat wegfließen lassen, fängt man die folgenden vorsichtig mit einer Platinöse auf, überträgt sie auf die Oberfläche von Agarröhrchen oder Agarplatten (mittlerer Alkaleszenz) und breitet das Blut in dünner Schicht aus. Alsdann setzt man die Röhrchen oder Platten für 24 Stunden in einen auf 37° C eingestellten Brutschrank, um ihre Sterilität zu kontrollieren. Statt das Blut auf der Oberfläche des Agars auszustreichen, kann man es auch mit dem Agar vermischen. *Levinthal* hat empfohlen, zu 100 ccm heißen (70°) Nähragars tropfenweise etwa 5% defibriertes Kaninchen- oder Menschenblut zuzufügen und gut zu mischen. Die Mischung wird dann dreimal hintereinander über der Flamme kurz aufgeköcht, zwecks Abscheidung der braunschwarzen Blutgerinnsel filtriert und zu Platten oder Schrägagarröhrchen ausgegossen. Auf diesem Nährboden sollen sich, wie auch von anderen Autoren bestätigt wurde, besonders üppige Kulturrasen und auffällig große Kolonien erzielen lassen.

Die Bluts substanz, die zum Wachstum des Influenzabazillus nötig ist, ist das Hämoglobin, das ja kristallinisch rein gewonnen werden kann. Es genügen bereits sehr geringe Mengen dieses Stoffes (nach *Davis* 1 Teil reinen Hämoglobins auf 180 000 Teile Nährboden). Auf hämoglobinhaltigen Nährböden wachsen die Influenzabazillen bei 37° C sehr üppig in Form von winzigen Kolonien, die sich meist als isolierte feinste Tautröpfchen bis zu einer nur geringen Größe entwickeln und selten zusammenfließen. Zum Wachstum ist die Gegenwart

von Sauerstoff unbedingt erforderlich. Will man die Bazillen in flüssigen Nährmedien (Blutbouillon) kultivieren, so muß man die Kolben nur wenig füllen oder die Reagenzgläser schräg legen, damit eine möglichst große Flüssigkeitsoberfläche erreicht wird. Das Wachstumsoptimum liegt bei 37° C, doch findet eine Vermehrung der Influenzabazillen auch noch bis zu Temperaturen von 42—45° und andererseits von 26—22° statt.

Interessant ist die von verschiedenen Autoren festgestellte Tatsache, daß in Symbiose mit gewissen anderen Bakterien die Influenzabazillen auch auf gewöhnlichem Agar gut gedeihen. *Grassberger* sah eine Wachstumsförderung der Influenzabazillen durch den *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Cantani* eine solche durch Diphtheriebazillen und namentlich durch Gonokokken. *M. Neisser* konnte die Influenzabazillen zusammen mit Xerosebakterien auf hämoglobinfreiem Agar zu üppiger Entwicklung bringen und auch in weiteren Generationen fortzüchten. Die Kolonien der genannten Bakterien dienen hier, wie *Neisser* sich ausdrückt, als „Amme“ für die Influenzabazillen. Offenbar erleichtern in ähnlicher Weise auch manche im Sputum der Kranken enthaltene Mikroorganismen durch ihr Mitwachstum den kulturellen Nachweis des Influenzabazillus.

Die Influenzabazillen sind außerordentlich labile Gebilde. Durch Austrocknung werden sie in kürzester Zeit abgetötet, ebenso durch Erwärmen auf Temperaturen, die über 56° C liegen. Da sie keine Sporen bilden, sind sie auch in feuchtem Zustande, z. B. in Kulturen, nur sehr wenig haltbar. Es ist empfehlenswert, die Kulturen nicht länger als 24 Stunden im Brutschrank zu belassen, mit Gummikappen zu versehen, bei Zimmertemperatur aufzubewahren und in Zwischenräumen von höchstens 8—10 Tagen überzuimpfen. Bei niederen Temperaturen sterben die Influenzabazillen in den Kulturen noch rascher ab, als bei Aufbewahrung bei Zimmertemperatur.

Resistenz.

Die Influenza ist eine ausgesprochene Menschenkrankheit, die bei Tieren nicht vorkommt. Dementsprechend ist es auch noch nicht gelungen, durch Einverleibung kleiner Mengen der bei der Krankheit gefundenen Mikroben oder des Sputums von Grippekranken auf irgend eine Weise bei unseren Versuchstieren eine wirkliche, der menschlichen Influenza ähnliche Infektion zu erzielen. Auch beim Affen kommt es, selbst wenn man größere Kulturmengen in die Trachea oder in die Lunge einspritzt, nicht zu einer Vermehrung der Influenzastäbchen; sie gehen vielmehr auch hier schnell zugrunde und wirken wesentlich nur durch die während ihres Absterbens freiwerdenden intrazellulären Giftstoffe. Unter Kollaps, Zyanose, Dyspnoe sieht man unter Umständen die Tiere eingehen. Durch intravenöse und intraperitoneale Einverleibung großer Mengen von Kultur gelingt es auch, Kaninchen und Meerschweinchen zu töten. Besonders nach Injektion einer abgetöteten oder lebenden Influenzakultur in die Gehirnsubstanz stellt sich, wie *Cantani* fand, rasch eine tödlich verlaufende Vergiftung ein. Großen Wert haben allerdings derartige Versuche, bei denen das Gehirn direkt schwer geschädigt wird, nicht, weil die Versuchsanordnung eine sehr rohe ist. Wenn man mit den Influenzabazillen gleichzeitig abgetötete oder lebende Streptokokken oder Pneumokokken einspritzt, läßt sich nach den Versuchen von *Jacobsohn*, *Saathoff* u. a. bei Mäusen eine Septikämie erzeugen, bei der die Influenzabazillen im Blut und in der Milz nachweisbar sind.

Tierpathogenität.

Fundorte
beim
Menschen.

Beim influenzakranken Menschen finden sich die Influenzabazillen, wenn sie überhaupt nachweisbar sind, auf der Schleimhaut und in den Sekreten des Respirationstraktus. Sie liegen in großer Menge auf und zwischen dem Epithel der erkrankten Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, der Bronchien und Bronchiolen und dringen dort, wo Infiltrationsherde entstehen, auch in das Lungengewebe ein. In dem Lungenauswurf sind sie bei frischen Fällen, zu größeren Haufen oder Zügen angeordnet, meist in großer Menge anzutreffen. Zu Anfang der Krankheit finden sie sich im Schleim eingebettet; sobald das Sputum aber eitrig wird, sind sie nur in geringerer Menge und vielfach oder sogar vorwiegend innerhalb der Eiterzellen nachweisbar.

Die Frage, ob Influenzabazillen im Blut und in den Gehirnhäuten vorkommen, ist noch nicht völlig spruchreif. Es mag zwar hin und wieder bei tödlich verlaufenden Fällen, namentlich in den letzten Krankheitsstadien, eine Verschleppung der Influenzabazillen in die inneren Organe und das Gehirn auf dem Blutwege stattfinden, aber im allgemeinen müssen wir daran festhalten, daß die Influenzabazillen Epithelinfectionserreger sind. Ihre Ansiedlungsstätte ist das Epithel und das darunter liegende lockere Bindegewebe der Respirationswege, von dem sie in der Regel nicht in andere Organe weiter verbreitet werden. Deshalb ist auch die Behauptung, als Ursache der Influenzamenigitis wären die Pfeifferschen Stäbchen anzusehen, mit einer gewissen Reserve zu verwerfen. Es bedarf jedenfalls noch der Bestätigung dieser Befunde, ehe man daraus verallgemeinernde Schlüsse ziehen kann. Das Gleiche gilt für den angeblich mehreren Autoren gelungenen Nachweis von Influenzabazillen im Blut.

Die Influenzabazillen sind nicht so leicht zu identifizieren; es gibt eine große Menge von influenzaähnlichen Saprophyten, die zu Täuschungen und Verwechslungen Veranlassung geben können. Im Digestionstraktus sind sie bisher noch nie nachgewiesen worden, und die Veränderungen, die bei manchen Influenzakranken an der Schleimhaut des Darmes gefunden werden, sind entweder auf Mischinfection mit anderen Bakterien oder auf toxische Effekte der Influenzabazillen zurückzuführen. Besondere Bedeutung beansprucht das Vorkommen von Influenzabazillen in dem Inhalte der Kavernen bei Phthisikern. Nach dem Überstehen eines akuten Influenzaanfalles können sich dort die Influenzabazillen monatelang, ja jahrelang halten.

Nachweis der
Influenza-
bazillen.

Für den Nachweis der Influenzastäbchen dient als Untersuchungsmaterial der Schleim des Rachenraumes, das Nasensekret und vor allen Dingen das Lungensputum. Das von den eigentlichen Krankheitsherden stammende Sputum muß von Beimengungen aus der Mund- und Rachenhöhle durch Waschung befreit werden. Man nimmt kleine Flocken des Schleimes oder Eiters und spült sie in mehrmals gewechselter sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung ab. Von diesem gewaschenen Sputumkern werden dann mikroskopische Deckglaspräparate angefertigt, die mit stark verdünnter Ziehlscher Lösung gefärbt werden. Zur Kontrolle werden aus demselben Material hergestellte Präparate der Gramschen Methode unterworfen. Häufig kann man schon aus dem mikroskopischen Präparat, wenn es das charakteristische Bild bietet (s. Taf. 38, Fig. 3), die Diagnose „Influenzastäbchen“ stellen, namentlich dann, wenn

man sicher ist, reinen Lungenauswurf vor sich zu haben. Allerdings muß man immer im Auge behalten, daß in der Mundhöhle, besonders in den Pfröpfen der Tonsillen oder in dem Inhalte kariöser Zähne und in anderen faulenden Massen sich oft kleinste Stäbchen finden, die große Ähnlichkeit mit den Influenzabazillen haben. Deshalb sollte, wo irgend möglich, die Diagnose „Influenzastäbchen“ nicht nur durch das mikroskopische Präparat, sondern auch durch das Kulturverfahren erbracht werden. Zweckmäßig ist es, das Sputum vor der Aussaat durch Verreiben in steriler Nährbouillon zu verdünnen und von dieser Aufschwemmung Kulturen auf Blutagar und zur Kontrolle auf gewöhnlichem Agar anzulegen. Man hat dann gleich ein differentialdiagnostisches Mittel in der Hand; denn die influenzaähnlichen Stäbchen wachsen zum Teil auch auf gewöhnlichem Agar, während die echten Influenzabazillen für sich allein nur auf Blutagar gedeihen. Verdünnt man das Sputum vor der Aussaat nicht in Bouillon, so findet man bei Beschickung der Agarröhrchen häufig auch hier ein Wachstum, weil die Influenzabazillen in dem mitausgestrichenen Eiter genügende Mengen von Hämoglobin zur Vermehrung finden. Hinsichtlich der diagnostischen Verwertung des Befundes der Influenzastäbchen sei auf die einleitenden Bemerkungen über die Ätiologie der Krankheit verwiesen.

Nach den **epidemiologischen Erfahrungen** wird epidemische Influenza dadurch übertragen, daß infektiöses Sekret aus den Luftwegen der Kranken in den Nasenrachenraum oder in die Bronchien gesunder Menschen gelangt. Die Übertragung kann einmal erfolgen durch direkten Kontakt, z. B. durch Küssen oder durch infizierte Hände, durch Benutzung gemeinsamen Eß- und Trinkgeschirrs, das nicht genügend desinfiziert ist, durch infizierte Wäsche oder endlich auf dem Wege der *Flüggesehen* Tröpfcheninfektion, denn bei dem stark hustenden Influenzakranken kommt es zu einer intensiven Zerstäubung des infektiösen Sekretes. Besondere Bedeutung beanspruchen die Phthisiker, in deren Kavernen sich Influenzabazillen angesiedelt haben. Diese latenten bzw. larvierten Fälle bieten die größte Gefahr für die Verbreitung der Bazillen und können zu einer dauernden Infektionsquelle für viele Menschen werden. Neben schweren tödlichen Erkrankungen kommen auch leichte Influenzaattacken vor, und gerade diese spielen in der Epidemiologie eine große Rolle.

Die Ausbreitung der Influenza erfolgt außerordentlich rasch und ist mit der Zunahme der Schnelligkeit der Verkehrsmittel gestiegen. Die Verkehrszentren, also die Großstädte, werden zuerst ergriffen, und in ihnen breitet sich naturgemäß die Epidemie explosionsartig, von Person zu Person übertragen, aus, während verkehrsarme Orte spät oder gar nicht ergriffen werden. Das Auftreten von Massenerkrankungen steht mit der großen, durch die Sekrete der Luftwege vermittelten Kontagiosität des Virus in Zusammenhang und ist ferner durch die große Empfänglichkeit der meisten Menschen für diesen Infektionsstoff leicht zu erklären. Bei gesunden und kräftigen jungen Individuen verläuft die Erkrankung meist leicht, schwache, kränkliche und alte Menschen erliegen ihr nicht selten.

Eine zielbewußte **Influenzaprophylaxe** durchzuführen, wird schwierig sein. Zwar läßt sich durch Isolierung der Kranken in Hospitälern oder in der Familie, soweit die Patienten an das Bett gebunden sind, eine Unschädlichmachung der Sekrete während der Krankheit ermöglichen.

Epi-
demiologie.

Bekämpfung.

Aber die Methoden der Isolierung usw. sind, wie die Erfahrung gezeigt hat, nicht sehr wirksam. Die staatliche Vorbeugung der Influenza wird wegen der großen Ansteckungsfähigkeit und raschen Verbreitung der Seuche nicht allzuviel leisten, sobald erst einmal einige Fälle vorgekommen sind. Eine große Rolle in der Prophylaxe spielt jedenfalls die persönliche Vorsicht. In Influenzazeiten soll sich jeder Einzelne einerseits in Rücksicht auf die Tröpfcheninfektion möglichst von Kranken fernhalten und Menschenansammlungen (in Theatern, Kirchen usw.) aus dem Wege gehen und andererseits eine besonders gewissenhafte Mundpflege durch häufiges Gurgeln mit antiseptischen Lösungen vornehmen und alles vermeiden, was seinen Körper schädigen oder schwächen und so für die Infektion empfänglicher machen könnte. Besonders wichtig ist die Verhütung einer Influenzainfektion für Lungenkranke, weil bei ihnen das ursprüngliche Leiden durch das Hinzutreten der Influenza fast stets in sehr ungünstiger Weise beeinflußt wird.

Spezifische Schutzmaßnahmen (Schutzimpfungen) sind bisher nicht ausführbar.

Immunität.

Über die **Immunitätsverhältnisse** kann einstweilen noch nicht endgültig geurteilt werden. Wenn es auch den Anschein hat, daß das Überstehen einer schweren Influenzaerkrankung bei den meisten Menschen einen Schutz gegen Neuinfektion während desselben Seuchenganges hinterläßt, so ist doch noch nicht bewiesen, daß es sich hier um das Zustandekommen einer langdauernden, wahren Immunität handelt.

Tiere aktiv gegen das in den Leibern der Influenzabazillen enthaltene Gift zuverlässig zu immunisieren, ist bisher vergeblich versucht worden. Auch die Bemühungen, auf dem Wege der Serumtherapie eine Heilung der Infektion herbeizuführen, sind bis jetzt vollkommen negativ ausgefallen. Es treten zwar im Serum von lange mit Influenzabazillen vorbehandelten Tieren Agglutinine auf (*Kolle und Delius*), aber eigentliche Schutz- und Heilstoffe sind bis jetzt noch nicht einwandfrei nachgewiesen. Ebenso haben die mannigfachen Versuche, die Agglutinationswirkung der Krankenserä auf Influenzabazillenaufschwemmungen diagnostisch zu verwerten, zu praktisch brauchbaren Resultaten noch nicht geführt. Die Influenzabazillen neigen in hohem Grade zur Pseudoagglutination, wodurch die Beurteilung der Serumwirkung sehr erschwert wird.

II. Keuchhusten.

Eine andere Infektionskrankheit, bei der man jetzt hämoglobino-philien Bakterien eine allerdings von vielen Seiten angezweifelte ursächliche Bedeutung zuschreibt, ist der Keuchhusten (Pertussis, Tussis convulsiva). Da diese Mikroorganismen allerdings ziemlich konstant oder wenigstens sehr häufig, vielleicht als Mischinfektionserreger, während der Frühperiode bei Keuchhusten gefunden werden, soll eine eingehendere Beschreibung erfolgen.

Geschichtliches.

Wenn wir von den Mikroorganismenbefunden der früheren Zeit, die zur Klärung der Ätiologie des Keuchhustens herangezogen, aber später als bedeutungslos erkannt wurden, absehen und nur die wichtigsten Untersuchungen anführen, so ist zunächst mitzuteilen, daß *Affanassieff* im Jahre 1887 aus dem Bronchialsekret bei 20 von 49 Keuchhustenfällen einen Streptobazillus isolierte, der spindel- oder stäbchenförmige Gestalt hatte und auf Zuckeragar bei 30° C züchtbar war. Bei jungen Hunden- und Katzen erzeugte eine intratracheal einverleibte Kultur

dieses Mikroben angeblich keuchhustenähnliche Anfälle und manchmal auch Lungenkomplikationen.

Besonders groß ist die Zahl von kleinen, den Influenzabazillen ähnlichen Stäbchen, die als Keuchhustenerreger beschrieben worden sind. *Czaplewsky* und *Hensel* fanden einen dem Influenzabazillus sehr ähnlichen Mikroorganismus in einer großen Zahl von Keuchhustenfällen und konnten angeblich allein durch seinen Nachweis bakteriologisch die Diagnose in Fällen stellen, die klinisch noch dunkel waren, sich aber später als sichere Keuchhustenfälle herausstellten. Ähnliche Erfahrungen teilten *Spengler*, *Arnheim*, *Reyher* u. m. a. mit, die möglicherweise sogar die gleichen Bakterien in Händen hatten. *Jochmann* und *Krause* erklären ein ebenfalls dem Influenzabazillus morphologisch und kulturell sehr nahestehendes, aber von dem *Czaplewsky-Henselschen* Bazillus differentes Stäbchen, das sie „*Bacillus pertussis* Eppendorf“ nannten, mit Wahrscheinlichkeit für den Keuchhustenerreger. Es soll mitunter Neigung zu Scheinfadenbildung zeigen, bei schwacher Karbolfuchsin- oder besser noch bei Methylenblaufärbung deutliche Polfärbung aufweisen und Gram-negativ sein. Züchtung gelang nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden, Tierversuche blieben erfolglos.

Im Jahre 1906 berichteten *Bordet* und *Gengou*, daß sie aus dem Auswurf der Keuchhustenkranken in der Katarrhperiode und in der 1. Woche der Krampfperiode regelmäßig einen kleinen, unbeweglichen, zuweilen Polfärbung zeigenden Bazillus isoliert hätten, den sie schon bei einer früheren Epidemie (1900) sahen, damals aber noch nicht zu züchten vermochten. Sie sprachen diesen Mikroorganismus hauptsächlich deswegen als den wirklichen Erreger der Pertussis an, weil er durch das Blutserum der Rekonvaleszenten spezifisch agglutiniert wurde und bei Anwendung der Komplementbindungsmethode die Anwesenheit eines spezifischen Ambozeptors erkennen ließ.

Scheller hält es für sehr wahrscheinlich, daß die vorher genannten Autoren diesen Bazillus größtenteils ebenfalls gesehen haben, daß sie aber bei ihren Züchtungsversuchen nicht ihn, sondern andere Mikroorganismen auf den Nährböden kultivierten, die eben für den Keuchhustenbazillus nicht geeignet waren.

Die Angaben von *Bordet* und *Gengou* sind von einer großen Anzahl von Autoren in verschiedenen Ländern bestätigt worden. Wir sind nach dem heutigen Stande der Wissenschaft wohl berechtigt, dem *Bordet-Gengouschen* Bazillus eine ursächliche Bedeutung zum mindesten als Mischinfektionserreger oder Begleitbakterium für den Keuchhusten beizumessen. Manche Forscher vertreten allerdings den Standpunkt, daß die Ätiologie dieser Krankheit noch nicht geklärt und vielleicht keine einheitliche sei — ähnlich wie es auch bei der Influenza und der Grippe der Fall sei —, und daß das klinische Bild der Pertussis wahrscheinlich auch durch andere, möglicherweise noch unbekannte Infektionserreger bedingt werden könne. Ob diese Ansicht zu Recht besteht, werden erst weitere Untersuchungen lehren müssen.

Über die **klinischen Erscheinungen** sei hier nur soviel gesagt, daß die Krankheit stets auf die Respirationsorgane lokalisiert bleibt und in hohem Grade kontagiös ist. Die Inkubationszeit schwankt zwischen 3 und 14 Tagen. Dann entsteht unter Auftreten von Schnupfen, Niesen und Husten ein akuter Katarrh der Atemwege, der das Allgemeinbefinden meist nur wenig stört und von geringem Fieber begleitet sein kann. Erst wenn dieses katarrhalische Stadium etwa 1 bis 2 Wochen bestanden hat, treten die charakteristischen Keuchhustenanfälle auf (Stadium convulsivum). Die Anfälle gehen mit großen Angst- und Erstickungsgefühlen einher und führen schließlich zu Zyanose und Gedunsensein des Gesichtes, zum Anschwellen der Jugularvenen und Tränen der Augen, häufig auch zu Erbrechen. Sie werden, wenn die ganze Inspirationsluft verbraucht ist, beendet durch eine lauttönende, ziehende Inspiration bei unvollkommen geöffneter Stimmritze (*F. Müller*). Die Anfälle wiederholen sich je nach der Schwere der Erkrankung stünd-

Krankheits-
bild.

lich, halbstündlich oder noch häufiger. Das Stadium convulsivum währt bei den meisten Fällen mindestens 4 Wochen, oft 2—3 Monate und geht unter allmählichem Nachlassen der typischen Anfälle schließlich in ein Stadium decrementi über, in dem noch mehrere Wochen lang ein trockener gewöhnlicher Husten zu bestehen pflegt. Beim Erwachsenen ist die Krankheit in ihrem Verlauf viel milder und nur selten in ihren Anfällen so charakteristisch wie beim Kinde.

Der Keuchhusten befällt vorwiegend Kinder und ist besonders ernst zu nehmen bei kleinen Kindern und solchen, die schon anderweit krank sind. Bestehende Infektionskrankheiten, namentlich Masern, werden durch das Hinzutreten einer Pertussis fast stets sehr ungünstig beeinflusst. Ebenso bereitet der Keuchhusten aber häufig für andere Infektionen den Boden vor; das gilt besonders für die Tuberkulose.

Der Bordet-Gengousche
Bazillus.
*Morphologie
und Biologie.*

Der **Bordet-Gengousche Keuchhustenbazillus** ist ein kurzes ovoides Stäbchen, etwas größer und plumper als der Influenzabazillus. Er ist mit den gewöhnlichen Anilinfarben leicht darstellbar und verhält sich der Gram-Färbung gegenüber negativ. Bei Anwendung von Karbol-methylenblau ($\frac{1}{2}$ —2 Minuten ohne Erwärmen) färben sich die Enden des Bazillus stärker als die Mitte, in ähnlicher Weise, aber schwächer als beim Pestbazillus, der zudem etwas größer ist. Häufig zeigt sich in Kulturen, namentlich in mehrfach umgezüchteten, eine Variabilität der Form und Färbbarkeit der einzelnen Exemplare, auch Fadenbildung wird im Kondenswasser der Kulturen häufig beobachtet. Der Bazillus hat keine Geißeln, ist unbeweglich und bildet auch keine Sporen.

Zur Züchtung verwendeten *Bordet* und *Gengou* einen Agar, der mit Kartoffelglyzerinextrakt und Kaninchen- oder Menschenblut versetzt war. *C. Fraenkel* stellte dann aber fest, daß auch einfacher Blutagar ein durchaus brauchbarer Nährboden ist. Als Zusatz kann man das Blut verschiedener Tierarten wählen, nur Ziegenblut scheint nach den Untersuchungen *Schellers* weniger empfehlenswert zu sein. Sind auf diesem Nährboden Kulturen gewonnen, so gelingt deren Fortzüchtung später auch auf Substraten, die Aszitesflüssigkeit oder Serum enthalten, also hämoglobinfrei sind; das Wachstum wird dann immer üppiger und gelingt schließlich auch auf gewöhnlichem Agar. Als flüssiger Nährboden eignet sich besonders eine mit 1% Glyzerin und 1% Pepton versetzte Bouillon, der man eine gleiche Menge Kaninchenblut hinzugefügt hat.

Das Wachstum der erstmalig aus dem Auswurf der Kranken gezüchteten Kulturen ist trotz der Anwendung von Blutnährböden meist äußerst spärlich und von der Zusammensetzung des Substrates und anscheinend auch von der Eigenart der Stämme abhängig. Erst nach 48stündiger Bebrütung bei 37° kann man auf den Nährböden sehr kleine, farblose, runde Kolonien nachweisen, die später sich stärker wölben und dann einen weißlichen Farbenton annehmen. Wichtig ist, daß die Keuchhustenbazillen ein ziemlich großes Sauerstoffbedürfnis haben; anaërob wachsen sie gar nicht. Die Haltbarkeit der Bazillen soll auf Blutnährböden eine recht beträchtliche sein; *Klimenko* konnte noch nach $1\frac{1}{2}$ Monaten Blutagarkulturen fortzüchten.

*Tier-
pathogenität.*

Die Tierpathogenität des *Bordet-Gengouschen* Bazillus für die gewöhnlichen Laboratoriumstiere ist nur gering. Nur durch große Kultur-mengen kann man Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse töten. Es kommen hierbei die Endotoxine der Bazillen zur Geltung, die vorwiegend auf die Endothelien der Gefäße wirken und zu Blutungen in den inneren Organen führen. Lösliche Toxine werden nicht gebildet. Ein Krankheitsbild, das dem menschlichen Keuchhusten sehr ähnlich ist, läßt sich nach

den Feststellungen von *Klimenko*, *Fränkel*, *Inaba* u. a. bei Affen, Hunden und Katzen erzeugen. Wenn man diesen Tieren Aufschwemmungen lebender Keuchhustenbazillen in die Trachea bringt oder inhalieren läßt, kann es zu typischen Keuchhustenanfällen kommen; die Erreger sind im Schleim der Respirationsschleimhäute festzustellen.

Für die **bakteriologische Diagnose** der Krankheit ist von Wichtigkeit, daß die Keuchhustenbazillen nur im Anfangsstadium fast in Reinkultur in großen Mengen im Sekret der Atmungsorgane festzustellen sind. *Reyher* fand in Schnittpräparaten, daß sie sich vorwiegend an solchen Stellen der oberen Luftwege ansiedeln, die Plattenepithel besitzen, d. h. im Gewebe der wahren Stimmbänder und an der Innenfläche der Aryknorpel. Die Plattenepithelien erwiesen sich hier mit den polgefärbten Bazillen geradezu vollgestopft. Da diese Stellen bei der Auslösung des Hustenreflexes besonders beteiligt sind, würde die Entstehung der Anfälle beim Keuchhusten sich mit diesem Befunde gut erklären lassen. In den späteren Krankheitsstadien trifft man die Bazillen immer seltener an, und dann meist von Phagozyten aufgenommen. Wenn schon stärkere bronchitische Erscheinungen bestehen, trifft man neben den dann meist sehr spärlichen Keuchhustenbazillen oder aber allein feine Stäbchen an, die durchaus den Influenzabazillen gleichen. *Bordet* und *Gengou* fassen diese Bazillen lediglich als Mischinfektionserreger auf und führen auf sie die mannigfachen Komplikationen des Keuchhustens zurück. Für Züchtungsversuche ist es unerlässlich, durch mehrfaches sorgfältiges Waschen der Sputa die Mundbakterien auszuschließen.

Diagnose.

In Ausstrichpräparaten aus frischem Sputum des katarrhalischen Stadiums sieht man die Bazillen entweder einzeln oder zu zweien mit den abgerundeten Ecken aneinander haftend frei im Schleim liegen; später trifft man mehr intrazelluläre Stäbchen.

Die **Übertragung** der Infektion erfolgt durch Kontakt oder durch Tröpfcheninfektion, und zwar besonders von solchen Kranken aus, die sich in dem katarrhalischen Stadium befinden. Die Erfahrungstatsache, daß der Keuchhusten in den späteren Krankheitsstadien viel weniger ansteckend ist, findet ihre Erklärung darin, daß der Auswurf der Kranken größere Mengen von Keuchhustenbazillen, wie wir sahen, nur in der ersten Zeit enthält. Eine Verschleppung der Krankheitskeime durch Wäsche oder Gebrauchsgegenstände wird wohl nur selten stattfinden. Daß aber hier Erwachsene, die an atypischem Keuchhusten leiden, und gesunde Bazillenträger sehr häufig die Erreger verbreiten, unterliegt keinem Zweifel.

Epidemiologie.

Der Keuchhusten tritt meist in Form mehr oder minder ausgedehnter Epidemien auf, breitet sich aber niemals so schnell und so weit über größere Landesteile aus, wie dies bei der Influenza der Fall ist.

Durch das Überstehen der Krankheit wird eine ausgesprochene **Immunität** erworben, die meist für das ganze Leben des Genesenen anhält. Diese Immunität ist wohl hauptsächlich der Grund für die Seltenheit des Vorkommens von Keuchhusten beim Erwachsenen. *Scheller* sieht in der Erfahrungstatsache, daß der Mensch fast niemals mehrfach Keuchhusten bekommt, einen Beweis für die Unrichtigkeit der Annahme mancher Autoren, daß die Ätiologie der Krankheit keine einheitliche sei.

Immunität.

Im Serum Keuchhustenkranker treten nach den Feststellungen von *Bordet* und *Gengou* spezifische Agglutinine auf, allerdings nicht regelmäßig und nicht in so großen Mengen, daß sie sich einigermaßen zuverlässig zu einer **Serodagnostik** der Krankheit verwerten ließen (*Arnheim, Scheller, Seiffert* u. a.). Bessere Resultate gibt hier die Komplementbindungsreaktion, wenigstens bei Erwachsenen und älteren Kindern.

Zur Identifizierung verdächtiger Kulturen ist die Verwendung von Immuneris empfohlen worden, die durch Vorbehandlung von Pferden mit Kulturen des *Bordet-Gengouschen* Bazillus gewonnen werden. Solche Sera zeigen nach den Untersuchungen von *Bordet* und *Gengou* und *Odaira* im Agglutinations- wie im Komplementbindungsversuch spezifische Wirkungen und lassen den Influenzabazillus und andere hämoglobinophile Bakterien unbeeinflusst. Sie wirken aber anscheinend, wenn sie monovalent hergestellt sind, nicht auf alle Stämme des Keuchhustenbazillus in gleicher Weise. Es bedarf noch weiterer umfangreicher Untersuchungen zur Klärung dieser Frage.

Bekämpfung.

Die **Prophylaxe und Bekämpfung** der Tussis convulsiva wird nur dann von schnellem und sicherem Erfolg gekrönt sein, wenn es gelingt, möglichst alle Infizierten wenigstens während des katarrhalischen Krankheitsstadiums zu isolieren. Eine obligatorische Krankenhausaufnahme aller Keuchhustenkranken, die von manchen Autoren gefordert wird, ist undurchführbar und vielleicht auch deshalb nicht empfehlenswert, weil *Czerny* festgestellt hat, daß die Prognose des Leidens in den Krankenhäusern schlechter ist, als in den Privatwohnungen. Keuchhustenkranke Kinder sind unbedingt vom Schulbesuch und vom Verkehr mit anderen Kindern fernzuhalten, solange sie husten; ebenso dürfen ihre gesund bleibenden Geschwister so lange nicht zur Schule geschickt werden. Besonders zu schützen sind in Epidemiezeiten kleine Kinder und solche älteren Kinder und Erwachsene, die von Natur schwächlich oder durch andere Krankheiten in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächt sind.

III. Pseudoinfluenzabazillen.

Als Pseudoinfluenzabazillen sind eine ganze Reihe kleiner Bazillen beschrieben worden, die sich in ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten dem *Pfeifferschen* Influenzabazillus sehr ähnlich verhalten. Derartige Bazillen findet man nicht selten in eiweißhaltigen Faulflüssigkeiten, in zersetztem menschlichem Sputum und namentlich auf der gesunden oder katarrhalisch erkrankten Augenbindehaut.

Die morphologische Ähnlichkeit mit dem Influenzabazillus darf allein zur Einreihung von Mikroorganismen in diese Bakteriengruppe nicht berechtigen, auch nicht die Scheinfädenbildung, die früher von manchen Autoren als Grund zur Abtrennung solcher Bakterien vom *Pfeifferschen* Bazillus angesehen wurde, aber auch bei echten Influenzabazillen hin und wieder beobachtet wird. Als wesentlich und maßgebend muß hier neben der Form die kulturelle Ähnlichkeit, also die Hämoglobinophilie gelten. Die meisten derartigen hämoglobinophilen Bakterien sind harmlose Saprophyten, die sich auch auf den Schleimhäuten des menschlichen und tierischen Körpers oder in Körpersekreten

ansiedeln. Zum Teil sind sie aber auch wohl imstande, krankhafte Veränderungen hervorzurufen.

Das gilt z. B. für den *Bacillus Koch-Weeks*, der eine besondere Form von Konjunktivitis beim Menschen hervorruft. Diese spezifische Augenbindehauterkrankung stellte *R. Koch* zuerst in Ägypten fest, später studierte sie *Weeks* näher in Amerika. Sie kommt, wie weitere Untersuchungen ergaben, auf der ganzen Erde in ziemlich weiter Verbreitung vor und nimmt häufig einen epidemischen Charakter an. Sie verläuft im allgemeinen gutartig und ohne Fieber. Die Kornea wird meist nur in Form von Randinfiltraten an dem Krankheitsprozeß beteiligt, zu Geschwürsbildungen kommt es fast nie.

Der *Koch-Weekssche* Bazillus weist in Form, Größe und der Färbbarkeit die gleichen Eigenschaften auf wie der Influenzabazillus. In den ersten Generationen wächst auch er üppig nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden oder in Symbiose mit anderen Bazillen, namentlich mit dem diphtheriebazillenähnlichen *Xerosebazillus*. Er wächst aber im Gegensatz zum Influenzabazillus auch auf Aszites- oder Hydrozelen-Agar und auch auf reinem Serum. Seine Kolonien sind flach und leicht gekörnt, während der *Pfeiffersche* Bazillus homogene gewölbte Kolonien bildet. Zudem bestehen Unterschiede in der Tierpathogenität insofern, als sich so toxische Wirkungen, wie sie mit Kulturen von Influenzabazillen bei Affen, Kaninchen und Meerschweinchen erzielt werden, durch den *Koch-Weeksschen* Bazillus nicht hervorbringen lassen. Eine Abtrennung dieses Bazillus vom *Pfeifferschen* Influenzaerreger ist also zweifellos gerechtfertigt.

Der schon (S. 635) erwähnte *Bacillus pertussis* Eppendorf, den *Jochmann* und *Krause* im Auswurfe keuchhustenkranker Kinder fanden, gehört wohl ebenfalls hierher. Von ihm steht noch nicht mit Sicherheit fest, ob er mit dem Influenzabazillus identisch ist und ob er als Keuchhustenerreger angesprochen werden darf.

Cohen hat bei mehreren Fällen septikämischer Meningitis einen dem Influenzabazillus sehr ähnlichen hämoglobinophilen Mikroben festgestellt, den er *Bacillus meningitidis cerebrospinalis septicaemiae* nannte. Er unterschied sich vom *Pfeifferschen* Bazillus wesentlich dadurch, daß er Kaninchen, die intravenös oder von der Nasenhöhle aus mit ihm infiziert waren, unter dem Bilde der Septikämie sicher tötete.

Auch bei Tieren hat man influenzaähnliche Stäbchen mehrfach nachgewiesen. Es seien hier nur die Befunde von *Friedberger* im Präputialsekret des Hundes (*Bacillus haemoglobinophilus canis*) und von *Wolff* bei Ratten erwähnt.

Abgesehen von den *Koch-Weeksschen* Bazillen spielen die Pseudoinfluenzabazillen als Krankheitserreger beim Menschen und beim Tier jedenfalls keine bedeutsame Rolle.

Literatur.

- R. Pfeiffer*, Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene u. Inf., Bd. 13, 1892.
Pfeiffer und *Beck*, Weitere Mitteilungen über den Erreger der Influenza. Deutsche med. Wochenschr., 1893.
Beck, Influenza. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1. Aufl., Bd. 3, 1893.
 Immunität bei Influenza. Ebenda, Bd. 4, 1904.
Scheller, Die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
F. Schmid, Die Influenza in der Schweiz in den Jahren 1889—1894. Bern 1895.
Straßmann, Influenza bei Neugeborenen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 19.

- Deutscher Sammelforschungsbericht über die Influenzaepidemie 1889/91. Herausgegeben von *v. Leyden* u. *Gutmann*. Wiesbaden, Bergmann, 1892.
- Bäumler*, Über die Influenza. Verhandlungen des IX. Kongresses für innere Medizin, Wien 1890.
- Wutzdorff*, Die Influenzaepidemie 1891/92 im Deutschen Reiche. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 9, 1894.
- Friedrich*, Die Influenzaepidemie des Winters 1889/90 im Deutschen Reiche. Ebenda.
- Scheller*, Zur Epidemiologie der Influenza. Berl. kl. Wochenschr., 1909.
- Kolle* und *Delius*, Untersuchungen über Influenzaimmunität. Zeitschr. f. Hygiene u. Inf., Bd. 24, 1897.
- Bruschettini*, Die experimentelle Immunität gegen Influenza. Deutsche med. Wochenschrift, 1903.
- Cantani*, Immunisierungsversuche gegen Influenza. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43, 1903.
- Spengler*, Beobachtungen über Keuchhusten. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
- Arnheim*, Bakteriologie des Keuchhustens. Berl. klin. Wochenschr., 1900 u. 1908. — Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 50, 1908.
- Bordet* und *Gengou*, Le microbe de la coqueluche. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1906, 1907, 1909.
- Jochmann* und *Krause*, Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krk., Bd. 36, 1901 und Bd. 44, 1903.
- Klimenko*, Zur Frage über den Keuchhustenerreger von *Bordet* und *Gengou*. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 40 (1907), Bd. 46 (1908), Bd. 48 (1908), Bd. 50 (1910). — Deutsche med. Wochenschr., 1908.
- Seiffert*, Über den *Bordetschen* Bazillus. Münch. med. Wochenschr., 1909.
- Odaira*, Beiträge zur Kenntnis der hämoglobinen Bazillen mit besonderer Berücksichtigung des *Bordetschen* Bazillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 61, 1911.
- Axenfeld*, Conjunctivitis des *Koch-Weeksschen* Bazillus und der Influenzabazillen. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 6, 1913.
- Jochmann*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin, J. Springer, 1914.
- Levinthal*, Bakteriologische und serologische Influenzastudien. Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 86, 1918.
- Leichtentritt*, Bakteriologische Befunde bei der Influenzaepidemie. Deutsche med. Wochenschr., 1918, Nr. 51.
- Grätz*, Verhandl. des ärztl. Vereins in Hamburg. Med. Klinik, 1919, Nr. 9.
- Bernhard*, Zur Ätiologie der Grippe von 1918. Med. Klinik, 1918, Nr. 28.
- Friedemann*, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 34.
- Lubarsch*, Sitzungsber. verein. Berliner ärztl. Gesellsch. vom 17. Juli 1918.
- Benda*, Berl. klin. Wochenschr., 1918, Nr. 31.
- Hirschbruch*, Deutsche med. Wochenschr., 1918, Nr. 34.

34. VORLESUNG.

Septicaemia haemorrhagica der Tiere.

In diesem Kapitel werden verschiedene septikämische Krankheiten der Tiere zusammen besprochen, weil ihre Erreger trotz mannigfacher Abweichungen doch einander biologisch so nahe stehen, daß sie als Abarten eines Grundtypus aufgefaßt werden können. Die charakteristischen gemeinsamen Merkmale dieser Bakterien sind außer dem Gram-negativen Verhalten die Polfärbung und die Fähigkeit, im Blute bestimmter Tierarten sich als Septikämieerreger mit Erzeugung von hämorrhagischen Herden zu vermehren.

Als erste Krankheit aus der Gruppe der Septicaemia haemorrhagica wurde die Kaninchenseptikämie, die künstlich durch Injektion von fauligem organischem Material erzeugt war, durch *Davaine* und später von *Gaffky* ätiologisch untersucht und aufgeklärt. Daran schlossen sich ätiologische Studien über die Hühnercholera, die Schweineseuche und die verwandten Tierkrankheiten.

Die Bakterien dieser Gruppe können in zwei Unterabteilungen eingeteilt werden, je nachdem sie beweglich sind oder nicht (*v. Baumgarten*). Zu den unbeweglichen gehören

der Erreger der Geflügelcholera (<i>Bacillus avisepticus</i>),
„ „ „ europäischen Schweineseuche (<i>Bac. suisepiticus</i>),
„ „ „ Rinder-, Wild- und Büffelseuche (<i>Bac. bovisepiticus</i>),
„ „ „ experimentellen Kaninchenseptikämie (<i>Koch-Gaffkys</i>
„ „ „ <i>Bac. cuniculisepticus immobilis</i>),

während zur Unterabteilung der beweglichen die bei amerikanischer, dänischer, englischer und französischer Schweinepest oder Hogcholera gefundenen Bakterien und die Erreger der spontanen Kaninchenseptikämie und Frettchenseuche gehören.

Vielfach werden die Bakterien der ersten Gruppe als „Hühnercholera-Gruppe“ oder nach *Pasteur* als „Pasteurellagruppe“, die der zweiten als „Hogcholera-Gruppe“ oder nach *Salmon* als „Salmonella-Gruppe“ (*Lignières*) zusammengefaßt. Die Bakterien der unbeweglichen Pasteurellagruppe wachsen meistens nicht gut auf den künstlichen Nährböden, auf denen sich die zur Salmonellagruppe gehörigen beweglichen Bakterien üppig und gut vermehren.

Wir werden uns in dieser Vorlesung auf die Beschreibung der unbeweglichen Erreger hämorrhagischer Septikämien und der von ihnen hervorgerufenen Krankheiten beschränken und wollen als Typus der beweglichen Septikämieerreger nur den *Bac. suisepitifer* kurz schildern.

Geflügelcholera.

Die Krankheit kommt in allen Ländern, wo es Hühner gibt, enzootisch vor und breitet sich gelegentlich auch epizootisch aus. Der Erreger der Hühnercholera, die auch unter den Bezeichnungen „Geflügelcholera“ und „Geflügeltyphoid“ beschrieben wird, wurde zuerst von *Rivolta*, *Semmer* und *Perroncito* genauer studiert. *Toussaint*, *Pasteur* und *Salmon* gelang es, ihn außerhalb des Tierkörpers zu züchten. *Pasteur* stellte eingehende Untersuchungen über die Abschwächung der Hühnercholeraabakterien an und bewies die Möglichkeit, mit den abgeschwächten Kulturen Tiere gegen die virulenten Infektionserreger zu immunisieren. Er hat durch diese Studien unsere allgemeinen Kenntnisse über das Wesen der Immunität wesentlich gefördert. Weiterhin verdanken wir namentlich *Salmon*, *Kitt*, *Lignières* und *J. Müller* wichtige Untersuchungen über die Geflügelcholera.

Selbst nach der Entdeckung des Hühnercholeraabazillus ist es häufig vorgekommen, daß verschiedene bei Geflügelarten vorkommende Krankheiten mit der Hühnercholera verwechselt wurden. Es sind von ihr scharf abzugrenzen alle epizootischen Erkrankungen, bei denen bewegliche Bakterien als Erreger beschrieben werden (z. B. Kanarien-, Fasanen-, Entenseuche, Tauben- und Hühnerseuche) und ferner die durch ein filtrierbares Virus hervorgerufene Hühnerpest, die uns in einer anderen Vorlesung noch beschäftigen wird.

Der Hühner-
cholera-
bazillus.
Morphologie
und
Biologie.

Der Erreger der Krankheit, der **Hühnercholeraabazillus**, auch *Bacillus avisepticus* genannt, ist ein kleines, unbewegliches Stäbchen, das häufig ovale oder biskuitförmige Gestalt aufweist. In künstlichen Kulturen finden sich auch Individuen von so geringem Längsdurchmesser, daß sie mit Kokken verwechselt werden können. Die Bazillen färben sich gut mit den basischen Anilinfarben, nicht dagegen nach *Gram*. Namentlich in Präparaten, die aus dem Tierkörper hergestellt sind, aber bei geeigneter Fixierung auch in Ausstrichen aus Reinkulturen tritt eine bipolare Färbung des Stäbchens zutage (Taf. 40, Fig. 1). Die Polenden nehmen die Farbe gut auf, während ein kleines Mittelstück ungefärbt bleibt. In Präparaten, die aus künstlichen Kulturen hergestellt sind, findet man viele runde Formen, die sich diffus färben. In älteren Kulturen kommen Involutionsformen vor, denen eine gewisse Ähnlichkeit mit den bei Pest beschriebenen nicht abzusprechen ist. Geißeln und Sporen besitzt der Hühnercholeraerreger nicht.

Der *Bacillus avisepticus* ist, wie *Th. Smith* zuerst feststellte, ein streng aerobes Bakterium. Sein Wachstumsoptimum liegt zwischen 37 und 38°C. Die Züchtung gelingt leicht, falls die Nährböden nicht zu stark alkalisch oder sauer sind; die beste Reaktion ist eine schwach alkalische. Auf Gelatine bilden sich, ohne daß Verflüssigung des Nährbodens eintritt, kleine, weißliche, aber doch ziemlich transparente und zarte Kolonien, die eine leichte Granulierung aufweisen. Das Wachstum erfolgt sehr langsam und führt nie zu dicken Belägen. Auf Agar sehen die Kolonien wie kleine, durchscheinende Tautropfen aus, die nach längerem Wachstum konfluieren können. Auch hier ist das Wachstum nie sehr üppig. Auf Blutserum und Kartoffel bildet sich ein zarter Belag. Bouillon und Serumbouillon werden gleichmäßig getrübt. In flüssigen Nährböden wird Indol und Phenol gebildet. Lackmusmolke wird von den Bakterien nicht verändert, Nitrate werden nur in geringer Menge in Nitrite verwandelt. Milch wird nicht koaguliert und zeigt keine Veränderung der Reaktion.

Die Resistenz der Bakterien dieser Gruppe ist nicht sehr groß. Erwärmung auf 80°C während 10 Minuten oder auf 55°C während 30 Minuten tötet sie sicher ab, Aufkochen in 2—5 Minuten. In 1prom. Sublimatlösung sterben sie in 1 Minute, in 5proz. Phenol in 3—5 Minuten ab.

Durch Reinkulturen der Erreger läßt sich die Krankheit leicht auf die empfänglichen Geflügelarten (S. 644) übertragen. Hat man virulente Bakterien, so genügt die kleinste Wunde, um eine Infektion herbeizuführen. Auch bei Verfütterung geringster Kulturmengen treten nach kurzer Inkubation die ersten Krankheitserscheinungen auf. Werden Hühner oder Tauben an einer Hautstelle über dem Brustmuskel oder in diesen selbst geimpft, so entwickelt sich an der Impfstelle eine Entzündung, die sehr bald auf die Umgebung übergreift. Der Brustmuskel kann in seiner ganzen Ausdehnung anschwellen und ist häufig von Hämorrhagien durchsetzt. Bei Verwendung von weniger virulenten Kulturen wiegen die lokalen Erscheinungen vor.

*Tier-
pathogenität.*

Sehr empfänglich für die künstliche Infektion mit Reinkulturen des *Bacillus avisepticus* sind auch die Kaninchen. Man hat deshalb versucht, in den von der Kaninchenplage heimgesuchten Distrikten durch Auslegen der Kulturen eine Hühnercholeraepizootie unter den Kaninchen zu erzeugen. Aber diese Versuche sind nicht erfolgreich gewesen, weil die Verbreitung des Infektionsstoffes durch Verfütterung bei dieser Tierart nicht so wirksam ist.

Auf experimentellem Wege gelingt es, durch subkutane, intraperitoneale oder auch durch intravenöse Injektion bei verschiedenen Tierespezies eine tödlich verlaufende Infektion hervorzurufen; bei Schweinen, Schafen, Rindern und Pferden sind schwere, zum Teil tödlich verlaufende Erkrankungen nach intravenöser Injektion beobachtet worden. Nach Einverleibung in das Unterhautzellgewebe entstehen Eiterungsprozesse. Durch Verfütterung ist die Krankheit auf größere Tiere nicht übertragbar. Hunde und Katzen z. B. können große Mengen Fleisch von Geflügel, das der Hühnercholera erlegen ist, fressen, ohne zu erkranken.

Wenngleich bisher wenig positive Angaben vorliegen, daß Menschen durch Genuß des Fleisches an Hühnercholera verendeter Tiere erkranken können, so sprechen doch einige Versuche, die Tierärzte mit Reinkulturen von Hühnercholera-bakterien an sich gemacht haben, dafür, daß die Bakterien auch für den Menschen nicht ganz harmlos sind, wenn sie in größerer Menge in den Magendarmkanal gelangen. Es kann zu Dyspepsie, Darmkatarrh und Durchfällen kommen. Fleisch von Tieren, die an Hühnercholera verstorben sind, ist unter allen Umständen von der Verwendung als menschliches Nahrungsmittel auszuschließen.

*Pathogenität
für den
Menschen.*

Die Hühnercholera-bakterien weisen sehr erhebliche Schwankungen in der Virulenz auf. Diese Tatsache wurde zuerst von *Pasteur* beobachtet. Er fand, daß Kulturen, die ohne weitere Vorsichtsmaßregeln in Reagenzgläsern aufbewahrt wurden, nach 4—6 Monaten ihre Virulenz für Hühner und Tauben fast ganz verloren hatten, während Kulturen des gleichen Stammes, bei Licht- und Luftabschluß aufbewahrt, mehrere Jahre ihre Virulenz behielten, und nahm daher an, daß in erster Linie der Sauerstoff der Luft die Herabsetzung der Virulenz bedinge. Andere Forscher haben später gezeigt, daß die Hühnercholera-bakterien durch verhältnismäßig kurz dauerndes Austrocknen, ferner auch durch kurze Erwärmung auf 40—45° C in ihrer Virulenz verhältnismäßig rasch geschädigt werden.

Virulenz.

Verlauf der natürlichen Erkrankung.

Die Hühnercholera verläuft bei den Tieren, bei denen sie spontan vorkommt (Hühnern, Truthühnern, Gänsen, Enten, Tauben, Pfauen, Schwänen und verschiedenen kleineren Vogelarten), als akute Infektionskrankheit. Recht charakteristisch ist es, wenn die Tiere anfangen zu taumeln und schlafsüchtig zu werden, wobei sie wie kraftlos am Boden liegen. Dabei besteht Freßunlust und starker Durchfall mit blutig gefärbten Dejekten. Meist erfolgt der Tod 1—2 Tage, mitunter aber schon wenige Stunden nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen.

Die pathologischen Veränderungen finden sich vorwiegend am Darm, der die Kennzeichen einer akuten Enteritis bietet. Das Epithel ist häufig abgelöst, die Gefäße sind stark erweitert. In der Schleimhaut finden sich Blutungen; auch in den serösen Höhlen können Exsudate und Extravasate vorhanden sein. Die Milz ist meist vergrößert, ebenso die Leber. Vielfach werden in der Lunge Infarkte und pneumonische Herde gefunden. Perikarditische Veränderungen sind konstant nachweisbar. Bei kutaner oder subkutaner Einverleibung des Infektionsstoffes entstehen nekrotische Herde in der Nähe der Infektionsstelle.

Fundorte und Verbreitungsweise der Erreger.

Die Bakterien finden und vermehren sich während der Krankheit in erster Linie im Blute. Häufig sind sie in weißen Blutkörperchen eingeschlossen. Sie sind also Erreger einer echten Septikämie, können sich aber auch in den Lymph- und Gewebsspalten halten und vermehren. Es gelingt oft, sie in dem während des Lebens entnommenen Blute mikroskopisch nachzuweisen, stets aber werden sie mit Hilfe des Kulturverfahrens im Blute gefunden. Bei Tieren, die an der Krankheit eingegangen sind, finden sie sich in großen Mengen in jedem Bluttröpfchen. In allen Organen sind sie nicht nur in Ausstrichpräparaten, sondern auch in Schnitten nachzuweisen, namentlich an den Stellen, wo Blutungen stattgefunden haben. Aus dem Blute gehen sie auch in Bronchialsekret, Harn und Darminhalt über.

Der Infektionsstoff wird unter dem Geflügel hauptsächlich durch die Fäzes verbreitet, in denen der Hühnercholeraabazillus in virulentem Zustande enthalten ist. In Geflügelhöfen wird so der Infektionsstoff rasch ausgestreut und gelangt naturgemäß mit dem Futter in den Magendarmkanal der gesunden Tiere. Die Bazillen halten sich in den Fäzes selbst bei Konkurrenz der Fäulnisbakterien ziemlich lange in infektionsfähigem Zustande, ebenso büßen sie in Erdproben ihre Virulenz nur langsam ein. Da auch im Wasser die Bakterien erst verhältnismäßig spät zugrunde gehen, kann man sich eine Vorstellung machen, wie leicht eine Durchseuchung von Geflügelbeständen stattfinden kann und wie schwer es sein wird, durch Desinfektionsmaßnahmen den Infektionsstoff aus den infizierten Ställen und Gehöften wieder zu entfernen.

Schutzimpfung.

So wichtig rein wissenschaftlich die Entdeckung Pasteurs war, daß Geflügel mit abgeschwächten Hühnercholeraulturen gegen die natürliche Infektion mit virulentem Infektionsstoff aktiv immunisiert werden kann, so wenig praktische Bedeutung hat sie erhalten. Denn einmal verbreitet sich die Seuche beim natürlichen Auftreten in einem Geflügelstall meist so rasch, daß es nicht möglich ist, die Schutzimpfung praktisch durchzuführen, dann aber hatten dem Verfahren bei Anwendung in größerem Maßstabe nicht unerhebliche Mängel an. Diese beruhen wesentlich darauf, daß es sehr schwer ist, die Abschwächung der Kulturen in der richtigen Weise für die verschiedenen Geflügelarten zu beherrschen. Häufig werden die abgeschwächten Kulturen, die für Hühner nicht mehr tödlich sind, nun von den geimpften Hühnern auf Tauben übertragen, für die sie noch virulent sind. Schon

nach wenigen Passagen durch Tauben findet wieder eine Erhöhung der Virulenz statt, sodaß nun auch Hühner wieder erkranken können. Zudem sind 2 Impfungen mit den abgeschwächten Infektionserregern notwendig, um eine ausreichende Immunität zu erzielen. *Pasteur* verwendete deshalb auch zwei Vaccins, ein stärkeres und ein schwächeres, die in einem Zwischenraum von etwa 8 Tagen eingegeben wurden. Die Hühner wurden an einem Flügel mit dem ersten Vaccin, dem schwächeren, und bei der zweiten Impfung am anderen Flügel, und zwar am äußersten Ende, durch subkutane Injektion von etwa $\frac{1}{10}$ ccm des Vaccin II infiziert. Es bildet sich an der Flügelspitze eine lokale Entzündung, die sich meist demarkiert und zur Verschorfung der Haut führt.

Die aktive Schutzimpfung gegen Hühnercholera wird heutzutage in der Praxis wohl kaum mehr angewendet, obwohl verschiedene Methoden beschrieben worden sind, durch die sich die Abschwächung der Kulturen vielleicht noch sicherer als nach der ursprünglichen *Pasteurschen* Methode bewerkstelligen läßt, z. B. durch länger dauernde Erwärmung, durch Kaninchenpassage usw.

Im Serum von Tieren, die mit Hühnercholeraabakterien in steigenden Dosen vorbehandelt sind, entstehen Stoffe, durch die man empfängliche Tiere gegen die Infektion mit virulenten Infektionserregern zu schützen vermag.

Das Serum wird an größeren Tieren, an Rindern oder Pferden hergestellt. Die Ansichten über seine praktische Verwendung sind geteilt. Heilwert wohnt ihm, selbst wenn es einen hohen Schutzwert besitzt, nur in geringem Grade inne, denn das Serum ist nicht antitoxisch, sondern im wesentlichen gegen die Bakterien selbst wirksam, also antiinfektiös. Dagegen wird bei wertvollem Geflügel die Verwendung des Serums zur Schutzimpfung in Frage kommen. Die Injektionen müssen dann natürlich wiederholt werden, da die passive Immunität von nur verhältnismäßig kurzer Dauer ist. Durch Verwendung des Serums zusammen mit Infektionsstoff (kombinierte Immunisierung) läßt sich vielleicht ein wirksames Schutzimpfungsverfahren gewinnen, das auch in der Praxis bei der Bekämpfung dieser Seuche etwas leistet. Es wäre dies von großer Bedeutung, denn die Hühnercholera ist in vielen Teilen Europas, Asiens und Amerikas noch eine weitverbreitete Krankheit, die unter dem Geflügelbestand zahlreiche Opfer fordert.

Schweineseuche.

Nahe verwandt den bisher beschriebenen Bakterien ist ein Mikroorganismus, der im Jahre 1882 von *Schütz* und *Löffler* als Erreger der Schweineseuche festgestellt wurde, der *Bacillus suisepcticus*.

Als in späterer Zeit die Infektionskrankheiten der Schweine ätiologisch näher studiert wurden, stellte es sich allerdings heraus, daß dieser *Bacillus* keineswegs bei allen Krankheitsfällen gefunden wird, die klinisch als Schweineseuche diagnostiziert werden, und daß er andererseits auch bei gesunden Schweinen und solchen, die an Schweinepest leiden, vorkommen kann. Wir werden in einer späteren Vorlesung zeigen, daß die Schweinepest durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen wird. Es wurde daraufhin allgemein angenommen, daß Mischinfektionen der beiden Krankheiten sehr häufig seien. *Uhlenhuth* und dessen Mitarbeiter sowie andere Forscher haben dann gezeigt, daß die chronische Form der Lungen-Schweineseuche oft in engstem genetischen Zusammenhange mit der Schweinepestinfektion steht und nicht durch einen besonderen Erreger hervorgerufen wird. Es handelt sich in diesen Fällen anscheinend nicht um eine Mischinfektion, sondern lediglich um Krankheitserscheinungen, die denen der Schweineseuche klinisch sehr ähnlich sind, aber durch das Schweinepestvirus bedingt werden (*Hutyra*). Viele Autoren vertreten aber noch den Standpunkt, daß es auch eine reine Form der Schweineseuche gibt, und als deren Erreger muß der von *Schütz* und *Löffler* entdeckte *Bacillus suisepcticus* gelten. Der *Bacillus* kommt aber auch als Mischinfektionserreger vor.

{ Geschichtliches.

In Ausstrichpräparaten aus dem tierischen Organismus weist der Schweineseuchebazillus kurze ovoidale Formen von etwa $1-1\frac{1}{2}$ μ Länge und $\frac{1}{2}$ μ Breite auf, die meist einzeln liegen, niemals aber in längeren Ketten auftreten (Taf. 40, Fig. 2). Neben diesen kommen auch kleinere kokkenähnliche Gebilde vor. Das typische Schweineseuchebakterium

Der Schweineseuchebazillus.
Morphologie und Biologie.

ist leicht färbbar und nimmt, namentlich bei kurzer Färbung mit Karbolmethylenblau, an den Polen die Farbe intensiver auf als in seinem Mittelstück. Präparate, die aus längere Zeit auf künstlichen Nährmedien fortgezüchteten Kulturen hergestellt wurden, zeigen die erwähnten typischen ovoiden polgefärbten Formen nur in geringer Anzahl, dagegen zahlreiche schlecht färbbare kokkenartige Gebilde und auch längere Stäbchen, sodaß man bei Betrachtung derartiger Präparate ein Bakteriengemisch vor sich zu haben glaubt. Der Gramschen Färbung gegenüber verhält sich der Bazillus negativ. Geißeln besitzt er nicht, er ist unbeweglich und bildet auch keine Sporen.

In bezug auf Nährmaterial ist der *Bacillus suisepcticus* bei der künstlichen Kultivierung wenig anspruchsvoll. Er gedeiht auf allen Nährmedien bei Sauerstoffanwesenheit ebenso wie unter anaëroben Verhältnissen. Die Agarkolonien erscheinen als ziemlich große bläulichweiße Gebilde ohne besondere Struktur, ebenso die Kolonien auf der nicht verflüssigten Gelatine. Ältere Agarkulturen zeigen eine deutlich fadenziehende Beschaffenheit der Kulturmasse. In Bouillon tritt zunächst eine mäßige Trübung des ganzen Mediums ein, später bildet sich ein ziemlich dicker Bodensatz, der sich beim Schütteln nicht wieder gleichmäßig verteilt. Lackmusmolke wird in ihrem Aussehen nicht verändert, in zuckerhaltigen Nährböden findet keine Gärung statt. Lösliche Gifte bildet der Schweineseuchebazillus nicht.

Resistenz.

Die Widerstandsfähigkeit des *Bacillus suisepcticus* gegen äußere Schädigungen ist nicht sehr erheblich. Nur wenn er vor Austrocknung und vor Licht geschützt ist, vermag er sich längere Zeit außerhalb des Tierkörpers lebensfähig zu erhalten. Im Wasser geht er bald zugrunde.

Tier-pathogenität.

Die über das tierpathogene Verhalten des Schweineseuchebazillus von den einzelnen Autoren mitgeteilten Untersuchungsergebnisse stimmen sehr wenig überein. Es liegt dies vielleicht daran, daß die Virulenz dieser Bakterien nicht nur bei der Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden sehr bald abnimmt, sondern schon von vornherein, je nach der Herkunft der Stämme aus verschiedenen Seucheherden, sehr verschieden ist. Von den Laboratoriumstieren ist am empfänglichsten die Maus, die bei subkutaner Infektion meist in 24—48 Stunden, nach Verfütterung von Bouillonkulturen oder von Schweineseuchekadavern innerhalb 3 Tagen eingeht. Kaninchen sterben nach subkutaner oder intraperitonealer Einverleibung der Bakterien in 2—3 Tagen. Noch schneller tritt der Tod bei dieser Tierart ein, wenn die Infektion von der Respirationsschleimhaut aus erfolgt. Trachea, Bronchien und Lungen bieten hier meist keine ausgesprochenen Veränderungen, dafür findet sich aber eine große Zahl der Schweineseuchebazillen im Blut. Andere kleinere Versuchstiere sind weniger empfänglich.

Die bei weitem empfänglichste Tierart für die künstliche Infektion ist das Schwein. Wenn die Bazillen einen genügenden Virulenzgrad besitzen, genügen bei subkutaner Einverleibung schon verhältnismäßig geringe Dosen der Kultur, um das Tier zu töten. Ebenso verläuft die intravenöse und intraperitoneale Infektion selbst mit kleinen Kulturmengen tödlich. Wenn man Schweine Aufschwemmungen des *Bacillus suisepcticus* inhalieren läßt oder ihnen solche intrapulmonal einspritzt, entsteht eine Pneumonie mit mortifizierendem Charakter und eine ausgebreitete serofibrinöse Pleuritis, eventuell auch Perikarditis,

und im Anschluß daran eine tödlich verlaufende Septikämie. Wir haben hier experimentell annähernd das gleiche Krankheitsbild, das die Seuche beim Schwein unter natürlichen Verhältnissen bietet.

Die **natürliche Krankheit** verläuft — namentlich bei Ferkeln — oft akut tödlich. Bei den meisten Epizootien jedoch gibt es Fälle, in denen die Seuche nicht in der Form der akuten multiplen mortifizierenden Pneumonie auftritt, sondern als chronische Lungenentzündung, der die Tiere vielfach erst nach längerer Krankheitsdauer infolge Entkräftung erliegen (sog. „Kummerer“). Bei den auf natürlichem Wege erkrankten Tieren werden die Bazillen am reichlichsten in dem erkrankten Lungengewebe, den bronchialen Lymphdrüsen und im Pleuraexsudat, in geringerer Menge im Blut und in den übrigen Organen gefunden. Auffallend ist die Tatsache, daß der *Bacillus suisepiticus* in vielen ausgesprochenen Fällen von Schweineseuche überhaupt nicht oder nur in sehr geringer Menge nachgewiesen wird.

Verlauf
und Patho-
genese.

Allgemein nimmt man an, daß außer der Respirationsschleimhaut gelegentlich auch Hautverletzungen die Eintrittspforte der Schweineseucheerreger bilden können. Bei rein kutaner Impfung gelingt es zwar nur sehr schwer, eine Infektion des Schweines hervorzurufen, aber bei subkutaner Einverleibung genügen im Tierversuch, wie wir sahen, schon sehr geringe Mengen des Virus, um eine tödliche Infektion zu erzielen. Der Verlauf dieser Formen soll ein mehr perakuter sein. Pathologisch-anatomisch finden sich starke Ödeme der Haut, parenchymatöse Schwellung der Leber und der Nieren, mehr oder weniger ausgedehnte Ekechymosen der serösen Häute. Die Lungen sind meist nur stark ödematös, bieten aber keine Veränderungen pneumonischen Charakters. Diese reine „Septikämieform“ der Schweineseuche ist im Verhältnis zur „pektoralen Form“ jedenfalls viel seltener. Schwerere Krankheitserscheinungen von seiten des Verdauungskanals werden bei unkomplizierter Schweineseuche (im Gegensatze zur Schweinepest) niemals beobachtet.

Auch gegen die Schweineseuche sind **Schutzimpfungen** erprobt worden. Eine aktive Immunisierung läßt sich bei Laboratoriumstieren und unter Umständen auch bei Schweinen mit keimfreien Extrakten aus Kulturen des *Bacillus suisepiticus* (*Wassermann* und *Citron*) oder durch sterilisierte Exsudate aus kranken Tieren erzielen, die in steigenden Dosen mehrfach injiziert werden. In der Praxis aber gab diese Art der Impfung schlechte Resultate. Auch die passive Immunisierung hat noch nicht die gewünschten Erfolge gehabt.

Schutz-
impfung und
Serum-
therapie.

Es gelang zwar, durch Einverleibung spezifischer Schutzsera eine Immunität gegenüber demjenigen Schweineseuchestamm zu erzielen, der zur Immunisierung des serumliefernden Tieres gedient hatte, aber sobald das Serum in der Praxis angewendet wurde, versagte es. Durch die Virulenz der Kulturen konnten diese Mißerfolge nicht erklärt werden, denn auch Sera, die durch Vorbehandlung mit den virulentesten Stämmen gewonnen waren, erwiesen sich als wirkungslos. *Wassermann* und *Ostertag* nehmen auf Grund umfangreicher Versuche an Mäusen an, daß die ungleiche Wirkung der früher verwendeten Sera durch die biologischen Verschiedenheiten der einzelnen Stämme bedingt ist, die wir bei den Schweineseuchebakterien in auffallendem Maße finden. Das Bakterienprotoplasma bietet bei den einzelnen Stämmen gerade dieser Bakterienart so differente Verhältnisse, daß ein Serum, das mit einem Stamm gewonnen wurde, gegenüber vielen anderen Stämmen der gleichen Art versagt, wie durch Versuche an Mäusen gezeigt werden kann. Die genannten Autoren empfahlen daher ein polyvalentes oder, wie sie sich ausdrücken, „multipar-

tiales“ Schweineseucheserum, bei dem biologisch möglichst differente Stämme aus verschiedenen Seucheherden zur Immunisierung verwendet werden, und bei dem infolgedessen die Immunkörper aus möglichst vielen Einzelkomponenten der betreffenden Bakterienstämme zusammengesetzt sind. Das Serum wird an Pferden gewonnen, denen Aufschwemmungsmischungen bestimmter Gruppen von Schweineseuchekulturen eingespritzt werden. Verschiedene Pferde werden mit verschiedenen Gruppen der Immunisierungsstämme vorbehandelt, und das Serum der einzelnen Pferde wird nachher vermischt. Man arbeitet an mehreren Pferden, um die individuellen Schwankungen im Rezeptorenapparat der einzelnen Tiere nach Möglichkeit auszuschalten und außerdem die Produktion der Antikörper durch eine übergroße Anzahl der Rezeptoren nicht zu stören.

Die Ergebnisse, die mit dem polyvalenten Schweineseucheserum in der Praxis erzielt wurden, können ebenfalls nicht als befriedigend gelten, hauptsächlich deshalb, weil die passive Immunisierung für sich allein nur einen relativ kurzdauernden Schutz gewährt. Man versuchte deshalb Simultanimpfungen. Die *Schreibersche* Methode, bei der neben dem Serum abgeschwächte lebende Schweineseuchebazillen injiziert werden, ist deshalb bedenklich, weil durch sie trotz vorsichtiger Handhabung eine Verbreitung des Infektionsstoffes, der sehr bald wieder eine höhere Virulenz annimmt, stattfinden kann und auch Impfverluste sich nicht vermeiden lassen. *Wassermann* und *Ostertag* haben aus diesem Grunde die Verwendung des keimfreien Schweineseuchebazillenextraktes neben dem multipartialen Serum empfohlen und bei diesem Verfahren günstige Ergebnisse erzielt. Serum und Extrakt müssen vor der Abgabe durch eingehende Versuche an Mäusen und Kaninchen auf ihre Wirksamkeit geprüft werden.

Schreiber suchte auf andere Weise ein wirksames Schweineseucheserum herzustellen. Das von ihm empfohlene Präparat stellt eine Mischung der Immunsera verschiedener Tierarten dar, die alle gegen den gleichen Schweineseuchestamm immunisiert wurden. Er fand, daß die Wirkung eines monovalenten Schweineseuchepferdeserums in seiner Wirksamkeit bei Mäusen bedeutend gesteigert wurde, wenn es mit einem analogen Hunde-Immunserum vermischt ward. Er erklärt diese Erfahrung dadurch, daß die in dem Organismus der verschiedenen Tierarten vorhandenen Komplemente eine vollkommenere Aktivierung des Serums ermöglichten. Ein abschließendes Urteil über die Erfolge dieses Serums läßt sich bisher nicht fällen, da es anscheinend nicht in größerem Umfange angewendet ward. §

Schweineseuchesera, die gegenüber den jeweiligen Erregern einer bestimmten Epizootie schützend wirken, sollen auch Heileffekte aufweisen, wenn die Krankheit noch nicht allzuweit vorgeschritten ist.

Die Mißerfolge der Schutzimpfungen und der Serumtherapie sind zum großen Teil wohl darauf zurückzuführen, daß diese Maßnahmen zu oft beim Auftreten von Krankheitsfällen zur Anwendung kommen, die keine reine Schweineseuche sind, sondern der Schweinepest zugehören. In diesem Falle kann naturgemäß eine spezifische Wirksamkeit der Impfung mit Bakterienimpfstoffen nicht erwartet werden.

**Bacillus
suipestifer.**

Die im vorhergehenden Abschnitt erwähnte Schweinepest (Hogcholera) wird, wie in einer späteren Vorlesung erörtert werden wird, durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen. Es wird bei einem erheblichen Prozentsatz der Fälle dieser Krankheit aber, namentlich wenn sie schon längere Zeit besteht und zu ausgedehnten Geschwürsprozessen im Darm geführt hat, ein bestimmter Bazillus gefunden, der lange Zeit als der Erreger der Krankheit galt. Nach den neueren Forschungen ist dieser sogenannte **Schweinepestbazillus** (*Bac. suipestifer*, *Hogcholera*bazillus) ein im Organismus auch des gesunden Schweines häufig vorkommender Saprophyt, der unter dem Einfluß der Durchseuchung des Körpers mit dem Schweinepestvirus eine spezifische Anreicherung erfährt und als sekundärer Infektionserreger auf den Verlauf und den Ausgang der Krankheit einen wesentlichen Einfluß hat. §

Da also der *Bacillus suipestifer* ein sehr häufiger Begleiter der Schweinepest ist, so möge er — zugleich als Vertreter der *Salmonellagr*uppe (*Lignières*) — kurz beschrieben sein. Er ist etwa $1\frac{1}{2} \mu$ lang, $\frac{1}{2} \mu$ breit und hat abgerundete

Ecken. Einer größeren Anzahl peritrich angeordneter Geißeln verdankt er seine lebhaftige Beweglichkeit. Sporen bildet er nicht. In flüssigen Nährböden wächst er häufig zu langen Scheinfäden aus. Er färbt sich leicht mit den gebräuchlichen Anilinfarben, der Gramschen Färbung gegenüber verhält er sich negativ. In Ausstrichpräparaten aus dem Tierkörper ist meist deutliche Polfärbung erkennbar.

Das kulturelle Verhalten dieses Bacillus bietet keine besonderen Charakteristika. Er gedeiht üppig auf allen gebräuchlichen Nährböden, und zwar ebenso bei Sauerstoffzutritt wie unter anaëroben Verhältnissen. Die Einzelkolonien auf der Agar- und Gelatineplatte erscheinen als granulierte, weißliche, bei durchfallendem Lichte leicht opalisierende Gebilde. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Bouillon wird gleichmäßig getrübt, ohne daß es zur Bildung eines Häutchens an der Oberfläche kommt. In traubenzuckerhaltigen Nährböden tritt Vergärung und Gasbildung ein, Rohr- und Milhzucker werden dagegen nicht angegriffen. In Lackmusmolke wird deutliche Rotfärbung hervorgerufen.

Die Resistenz des Bacillus suipestifer gegen äußere Schädigungen ist ziemlich erheblich. Er hält sich in Mist und im infizierten Erdboden monatelang virulent, auch im Wasser stirbt er erst sehr spät ab.

Die gewöhnlichen Versuchstiere lassen sich durch Reinkulturen des sogenannten Schweinepestbazillus leicht infizieren. Mäuse gehen bei subkutaner Infektion nach 3—7 Tagen, nach intraperitonealer Infektion schon früher unter dem Bilde der Septikämie zugrunde. Auch durch Inhalation und Verfütterung infizierten Materials lassen sich Mäuse und Kaninchen, wenn die Kulturen virulent sind, mit Sicherheit töten. Kaninchen bieten bei intestinaler Infektion meist eine typische Erkrankung des Darmkanals dar, die in einer Nekrose des lymphatischen Apparates und nachfolgender Geschwürsbildung besteht. Größere Haustiere sind, abgesehen vom Schwein, für den Bacillus suipestifer wenig oder nicht empfänglich. Die künstlichen Infektionsversuche an Schweinen vom subkutanen Gewebe aus oder durch Verfütterung von Kulturen haben zum Teil sehr widersprechende Resultate gezeitigt. Manche Autoren wollen auf diese Weise typische Hogcholera hervorgerufen haben, während von anderen Untersuchern, namentlich von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern, in großen Versuchsreihen positive Ergebnisse nicht erzielt wurden.

Durch das Überstehen der künstlich mit Hogcholerabazillen hervorgerufenen Krankheit tritt, wie de Schweinitz und Dorset zeigten, eine Immunität gegen die natürliche Schweinepestinfektion nicht ein. Ebenso werden durch hochwertige Immunsera, die an Pferden, Eseln usw. durch planmäßige Vorbehandlung mit Suipestifer-Kulturen hergestellt wurden, zuverlässige Schutzwirkungen gegenüber der experimentellen Infektion mit Schweinepestvirus nicht erzielt. Auch die Ergebnisse der Immunisierungsversuche sprechen also gegen eine ätiologische Bedeutung des Bacillus suipestifer für die Schweinepest.

Erreger verwandter Tierseuchen.

Bei Enten, Fasanen und wilden Tauben kommen als Erreger von Seuchen Bakterien vor, die dem Bacillus avisepticus (S. 642) völlig gleichen, ohne für Hühner und Gänse pathogen zu sein. Die Krankheiten, die durch diese Bakterien hervorgerufen werden, sind häufig mit besonderen Namen belegt worden, weil sie Abweichungen im klinischen Bilde oder im Krankheitsverlauf aufweisen. Die Erreger dieser Infektionen zeigen nach Kitt auch kleinere biologische Differenzen gegenüber den typischen Hühnercholerabakterien, sind aber nur als Spielarten der letzteren aufzufassen, entstanden durch Anpassung an die betreffende Tierart. Die Beschreibungen über Seuchenerreger bei Kanarienvögeln, Truthühnern, Strandhühnern, Moorhühnern usw. sind aber zum Teil unzureichend und rechtfertigen es nicht, verschiedenartige Krankheiten mit besonderen Erregern aufzustellen.

Die Geflügelkrankheiten müssen noch weiter erforscht werden. Neue Gesichtspunkte nach dieser Richtung sind durch die Entdeckung Centannis gewonnen, daß bei Hühnern eine ansteckende Seuche vorkommt, die Hühnerpest, deren Erreger unsichtbar und durch Bak-

terienfilter filtrierbar ist. Wir werden auf diese Krankheit in einer späteren Vorlesung noch näher eingehen.

Auch die Erreger der Wildseuche, Rinderseuche, Büffel-seuche, Frettchenseuche, Hasenseuche, Kaninchenseptikämie und bestimmter Wundinfektionen bei Kälbern, Ziegen und Schafen stehen den Schweineseuche- bzw. Hühnercholera Bakterien sehr nahe oder sind sogar mit ihnen identisch und nur durch adaptive Virulenzunterschiede von ihnen verschieden. Anscheinend gehören alle diese Mikroorganismen einer und derselben Art an und weisen nur durch Unterschiede in der Virulenz oder infolge langdauernder Passagen durch die gleiche Tierart Verschiedenheiten in ihren pathogenen Eigenschaften auf.

Die morphologischen und kulturellen Eigenschaften dieser Septikämie Bakterien zeigen kaum Unterschiede, und auch die biologischen, durch Anpassung an bestimmte Tierarten zu erklärenden Differenzen genügen nicht, die einzelnen Varietäten dieser Spezies weiter als besondere Arten zu beschreiben und mit besonderen Namen zu belegen. Es bestehen vielfach Beziehungen wechselseitiger Immunität, und zwar nicht nur der aktiven, sondern auch der Serumwirkungen. Mit *Gaffkys* Bakterien der Kaninchenseptikämie gelang *Kitt* die Immunisierung von Hühnern gegen echte Hühnercholera, mit dem Schweineseucheserum Immunisierung von Kaninchen gegen Hühnercholera und Schweineseuche. Auch die Pathogenität der einzelnen Varietäten greift bis zu einem gewissen Grade ineinander über. Gerade so wie bei Schweineseuche ist von *Lignières* auch für die Schutzimpfung gegen die Septikämie ein polyvalentes Serum gewonnen und empfohlen worden. Die Heilwirkung, die derartige Serum ausüben soll, wird aber von verschiedenen Seiten durchaus bestritten.

Beachtenswert ist, daß der Genuß von rohem Fleisch, in dem die hier besprochenen Bakterien in großer Menge enthalten sind, auch beim Menschen Darmstörungen hervorrufen kann, wie es bei Tieren die Regel ist.

Literatur.

- Pasteur*, Sur le choléra des poules et l'atténuation du virus du choléra des poules. Comptes rendus, 1880.
- Kitt*, Geflügelcholera, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 6, 1913. — Wert und Unwert der Schutzimpfungen gegen Tierseuchen. Berlin, P. Parey, 1886. — Bakterienkunde für Tierärzte. 4. Aufl., Wien, M. Perthes, 1903.
- Lignières*, Contribution à l'étude et à la classification des septicémies hémorrhagiques. Buenos Aires 1909.
- Löffler*, Zur Immunitätsfrage. Mitt. des Kais. Gesundheitsamtes, Bd. 1, 1881.
- Kitt und Mayr*, Über Resistenzerscheinungen und Serumwirkungen bei Geflügelcholera. Monatshefte für praktische Tierheilkunde, Bd. 8, 1897.
- Voges*, Kritische Studien über die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 24, 1896.
- Guillebeau und Hess*, Schweizer Archiv für Tierheilkunde, Bd. 36, 1894.
- Hüppe*, Berliner klin. Wochenschr., 1886.
- Leclainche-Nocard*, Les maladies microbiennes des animaux. 3. édit. Paris 1903.
- Foa und Bonome*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 5, 1889.

- Uhlenhuth und Haendel*, Schweinepest und Schweineseuche. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle und v. Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 6, 1913.
- Gärtner*, Bekämpfung der Schweineseuche durch Impfung mit Hoechst Serum. Berliner tierärztl. Wochenschr., 1901.
- Jensen*, Schweinepest und Schweineseuche. Ergebnisse der allg. Pathologie, 2. Jahrg., 1895.
- Schütz*, Über die Schweineseuche. Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamt., Bd. 1, 1886.
- Wassermann und Ostertag*, Über Immunisierungsversuche gegenüber Schweineseuchebakterien. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk., Bd. 13, 1902.
- Wassermann*, Schweineseucheserum. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus und Levaditi*, Bd. 2. Jena, G. Fischer, 1909.
-

35. VORLESUNG.

Schweinerotlauf.

Geschicht-
liches.

Pasteur und *Thuillier* sowie *Cornevin* forschten nach dem Infektionsstoff des Rotlaufs und glaubten ihn in kokkenartigen Körnern (Granulationsponctiformes) gefunden zu haben. Der Erreger des Rotlaufs wurde aber erst später, im Jahre 1885, durch *Löffler* entdeckt. *Schütz* grenzte den Rotlauf von der Schweineseuche und anderen klinisch dem Rotlauf mehr oder weniger ähnlichen Krankheiten ab. Weiterhin wurde die Ätiologie und Epidemiologie dieser Krankheit durch die Arbeiten von *Schütz*, *Schottelius*, *Voges*, *Preis*, *Lorenz*, *Jensen* und *Lydtin* geklärt, welche namentlich die Übertragungsweise der Seuche experimentell erforschten. *Pasteur*, *Lorenz*, *Leclainche* und *Schütz* entdeckten und vervollkommneten die Schutzimpfungsverfahren, von denen besonders die kombinierte Methode von *Lorenz* heute allgemein angewandt wird.

Krankheits-
bild.

Der Rotlauf der Schweine ist eine meist akut und nur selten chronisch verlaufende Infektionskrankheit septikämischen Charakters, die nach einer 3—5tägigen Inkubationszeit mit Fieber, Mattigkeit und Obstipation, der später Durchfälle folgen, beginnt. Die Augenbindehaut ist meist stark geschwollen und mit schleimigem Sekret bedeckt. Charakteristisch ist ein sich in den ersten Krankheitstagen entwickelndes Exanthem, das hauptsächlich an den dünneren Hautstellen (Ohren, Bauch, Innenflächen der Schenkel) auftritt und aus einzelnen, mitunter konfluierenden roten Flecken besteht. Die Krankheit endet in einer großen Zahl der Fälle unter Zunahme der Schwäche, Lähmung der hinteren Gliedmaßen und starker Zyanose tödlich, sie kann aber auch in Heilung übergehen. Bei besonders schwerem und schnellem Verlauf der Infektion kommt es mitunter nicht zur Ausbildung des Exanthems, weil die Tiere schon an dem ersten Krankheitstage verenden. Die französischen Autoren bezeichnen diese Form des Rotlaufes als „rouget blanc“. Bei den leichtesten Fällen hat der Ausschlag ein mehr urtikariaähnliches Aussehen; diese Krankheitsformen werden daher als „Backsteinblattern“ (*Urticaria febrilis*) bezeichnet.

Hutyra und *Marek* unterscheiden klinisch 3 Formen des Rotlaufs: 1. die Rotlaufnesseln (auch Backsteinfieber oder Knotenrose genannt), die leichteste Form der Erkrankung. Sie führt, wenn nicht Komplikationen, wie Nekrose großer Hautpartien (brandige Zerstörung von Rückenhaut) oder Endokarditis eintreten, am häufigsten zur Spontanheilung. Die Flecken der Haut sind meist scharf umschrieben und haben Quaddelform. 2. Rotlaufseptikämie. Bei dieser schwereren Form ist die Rötung der Haut ausgebreiteter und diffuser, es tritt häufiger Endokarditis und infolge der septikämischen Verbreitung der Erreger und des hohen Fiebers der Tod an Erschöpfung ein. 3. Die chronische Form des Rotlaufs ist meist durch Endocarditis verrucosa mit ihren Folgen bedingt, zuweilen aber der Ausdruck eines schweren marantischen, durch die überstandene akute Infektion bedingten Zustandes.

Bei der Sektion der an Rotlauf gefallenen Tiere findet man seröse Ergüsse in den Körperhöhlen, Blutungen in Haut- und Schleimhäuten, oft auch in den inneren Organen, Milz- und Drüenschwellung, eitrig-schleimige Bronchitis usw. Die Hauptveränderungen bietet der Verdauungstraktus. Hier läßt sich fast stets eine stärkere Infiltration der Schleimhaut mit Follikelschwellung, in schweren Fällen auch Geschwürsbildung nachweisen. Die nach der Krankheit eingegangenen Tiere weisen sehr oft eine schwere Endokarditis auf; in den verrukösen Wucherungen an den Klappen finden sich große Mengen der Krankheitserreger.

Obduktions-
befund.

Der Erreger des Schweinerotlaufs ist ein Bakterium, das in seinem morphologischen Verhalten merklliche Unterschiede aufweisen kann. In Präparaten aus dem Tierkörper erscheint der Rotlaufbazillus als sehr dünnes, $1-1\frac{1}{2}$ μ langes, meist gerades, seltener leicht gebogenes Stäbchen (Taf. 41, Fig. 1). In Ausstrichen aus Kulturen beobachtet man auch dickere und zu längeren Fäden ausgewachsene Formen. Der Rotlaufbazillus färbt sich leicht mit allen gebräuchlichen Anilinfarben, der Gramschen Färbung gegenüber verhält er sich positiv (Taf. 41, Fig. 2).

Der Rotlauf-
bazillus.
Morphologie
und Biologie.

An Nährsubstrate stellt er keine hohen Anforderungen, er gedeiht schon bei Zimmertemperatur auf allen Nährböden neutraler oder alkalischer Reaktion, unter anaeroben Bedingungen ebenso gut, wie bei aerober Züchtung. Das Wachstum erfolgt allerdings langsam und nie sehr üppig. Besonders charakteristische kulturelle Eigenschaften kommen dem Erreger des Rotlaufs nicht zu. Allenfalls bietet sein Verhalten auf Gelatine gewisse Merkmale. Auf der Gelatineplatte entstehen sehr zarte, schleierförmige Kolonien, die bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops ein weißliches, fein granuliertes Zentrum und ein von diesem ausgehendes feines Fadenwerk aufweisen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt, aber in geringem Grade erweicht, sodaß die Kolonien, wenn sie älter werden, leicht einsinken. In der Gelatinestichkultur entstehen im Stichkanal feine weiße Pünktchen, von denen strukturlos erscheinende, feine, wolkige Trübungen ausgehen. Auf der Agarplatte entwickeln sie vom 2. bis 3. Tage kleine glashelle, aber leicht opak erscheinende, nicht konfluierende runde Kolonien.

Die Resistenz des Rotlaufbazillus gegen äußere Schädlichkeiten ist ziemlich erheblich. Im Fleisch kranker Tiere wird er nach *Petris* Versuchen selbst durch $2\frac{1}{2}$ stündiges Braten oder Schmoren nicht immer abgetötet. Siedehitze vernichtet die Bazillen allerdings schnell. In gesalzenem Fleisch wurden sie noch nach einem Monat, in geräucher-tem Schinken noch nach einem Vierteljahr in infektiösem Zustande nachgewiesen. In beerdigten Kadavern halten sie sich nach *Lösener* monatelang lebensfähig. Einstündiges Erwärmen auf 70°C tötet die Bazillen in einer Stunde ab, in Sonnenlicht halten sie sich 10—12 Tage lebend.

Resistenz.

Die Empfänglichkeit für Rotlauf ist bei den einzelnen Schweinerassen nicht gleich; die edleren Rassen werden häufiger und schwerer ergriffen, als die derben unedlen. Jüngere Tiere im Alter von 3 bis 19 Monaten sind am empfänglichsten, während die älteren Tiere und Saugferkel relativ resistent sind. Von den Laboratoriumstieren gehen Mäuse, Tauben und Kaninchen nach experimenteller Infektion stets unter dem Bilde der Septikämie zugrunde. Mäuse sterben nach Injektion von

Tier-
pathogenität.

$\frac{1}{500000}$ ccm einer Bouillonkultur in 6—7 Tagen, durch $\frac{1}{100}$ ccm in 2—3 Tagen. Bei den übrigen genannten Tierarten erfolgt der Tod in 4—6 Tagen. Hunde, Katzen, Meerschweinchen, Hühner, Gänse und Enten, Pferde und Esel, Kühe und Schafe sind unempfindlich.

Übertragung.

Im kranken Tier finden sich die Rotlaufbazillen in allen Organen in größerer oder geringerer Menge. Ausgeschieden werden sie vorwiegend durch den Kot und Harn. Die Infektion kommt wohl meistens dadurch zustande, daß die Erreger mit infiziertem Futter in den Verdauungstraktus bzw. Rachenraum der Tiere gelangen und von deren Schleimhäuten aus in den Körper vordringen. Ob auch Schrunden und Wunden der äußeren Haut als Eintrittspforte der Bazillen in Betracht kommen, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Man kann bei Epizootien häufig schon einige Tage vor Ausbruch des eigentlichen Rotlaufexanthems bei den Tieren entzündlich veränderte Hautstellen finden, die offenbar im Anschluß an oberflächliche Abschürfungen oder Rißwunden entstanden sind. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, daß diese Stellen die Invasionspforten für die Erreger bildeten.

Der Rotlauf ist eine in Europa weit verbreitete Krankheit der Schweine, die sich mit zunehmender Wärme hauptsächlich vom Frühjahr bis Herbst ausbreitet, um im Winter fast ganz zu erlöschen. Die Verbreitung des Infektionsstoffes erfolgt vorwiegend durch kranke Tiere. Aber man muß auch mit klinisch gesunden Bazillenträgern rechnen, denn der Rotlaufbazillus wurde auch im Darmkanal und auf den Tonsillen gesunder Schweine wiederholt nachgewiesen. Ebenso wird er nicht selten in Wasser und in Wasser gefunden, die durch Schweinekot verunreinigt wurden. Wir müssen den Erreger des Rotlaufes daher als einen in Gegenden, in denen Schweine gehalten werden, weit verbreiteten Mikroorganismus betrachten. Namentlich werden die Weiden durch den Kot verseucht. In der warmen Jahreszeit fällt mit dem Weidegang der Schweine auch die Möglichkeit der Vermehrung der Bazillen in den oberflächlichen Bodenschichten zusammen. Die Bedingungen, die zur Entfaltung seiner pathogenen Eigenschaften gegeben sein müssen, kennen wir nicht genauer. Die auffallenden Virulenzunterschiede, die Kulturen verschiedener Herkunft fast stets aufweisen, können allein zur Erklärung dafür nicht ausreichen, daß die Bazillen hier schwere Infektionen mit 50—80% Mortalität, dort leichte Quaddelausschläge hervorrufen, dort sogar als harmlose Parasiten im Organismus vegetieren.

Beziehungen
zum Bac.
murisepticus.

Ob der Erreger des Rotlaufs mit dem von *R. Koch* gefundenen Erreger der Mäuseseptikämie identisch ist, ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Es ist zwar nicht gelungen, mit dem *Bacillus murisepticus* typischen Rotlauf beim Schweine zu erzeugen, aber diese Versuche sind nicht von entscheidender Bedeutung, weil die Virulenz auch solcher Rotlaufkulturen, die frisch aus dem Tierkörper gezüchtet wurden, in hohem Grade schwankt und vielfach schon nach einmaliger Mäusepassage für Schweine völlig erlischt. Ja selbst die nicht künstlich gezüchteten Bakterien, wie sie in den Organen von Rotlaufkadavern vorhanden sind, weisen Virulenzschwankungen auf. *Lydtin* und *Schottelius* gelang es z. B., gesunde Schweine durch Verfütterung von Organen verendeter Tiere mit Rotlauf zu infizieren, während *Voges* und *Schütz* damit Mißerfolge hatten. Für die Identität der genannten Bakterien sprechen Versuche von *Lorenz*, der durch Vorbehandlung mit Mäuseseptikämiebazillen Kaninchen und Schweine gegen Rotlauf immunisieren konnte. Auch die wechselseitige Agglutination der Rotlauf- und Mäuseseptikämiebazillen durch Sera, die mit diesen beiden Bakterienarten hergestellt sind, spricht für die Identität beider Arten.

Beim **Menschen** kann der Rotlaufbazillus als Wundinfektionserreger eine Rolle spielen. Derartige Infektionen sind verschiedentlich bei Metzgern, Tierärzten usw. beschrieben worden und bieten ein gewisses Interesse. Die Infektion schließt sich in diesen Fällen an Verletzungen an, die beim Schlachten oder Obduzieren rotlaufkranker Tiere oder beim Arbeiten mit Reinkulturen der Rotlauferreger, z. B. bei den Simultanimpfungen, erfolgen. Nach einer Inkubationszeit von 1—3, seltener 4—5 Tagen stellt sich an der Infektionsstelle — fast stets ist es die Hand — eine blaurote Anschwellung mit stechenden Schmerzen und starker Schwellung ein. Die infizierte Hand wird gebrauchsunfähig. Eiterung oder Fieber tritt nicht ein, doch werden Lymphstrangentzündungen häufig, wenn auch nicht immer, beobachtet. Die sich oft über mehrere Wochen hinziehende Erkrankung kann durch Injektion von Rotlaufserum in kürzester Zeit zur Heilung gebracht werden. *J. Rosenbach* hält diese erysipelartigen Erkrankungen der Finger für ätiologisch von dem „Erysipeloid“, das er beschrieben hat (s. S. 524), verschieden. Auch im Darmkanal des Menschen ist der Rotlaufbazillus nachgewiesen worden; eine besondere Pathogenität kommt ihm aber auch hier nicht zu.

Pathogenität
für den
Menschen.

Die **Prophylaxe** des Rotlaufes hat zunächst darin zu bestehen, daß man infizierte Schweine aus den von der Seuche noch nicht ergriffenen Beständen nach Möglichkeit fernhält. Da aber der Rotlauf eine weit verbreitete Krankheit ist und ihr Erreger, wie wir sahen, auch außerhalb des tierischen Körpers gefunden wird, werden alle Maßnahmen allgemeinhygienischer Art nur unvollkommen wirken können. Glücklicherweise besitzen wir wirksame **Schutzimpfungsverfahren**, durch deren Anwendung die enormen Verluste, die der Rotlauf zeit- und stellenweise der Land- und Volkswirtschaft zufügt, abgewendet werden können.

Prophylaxe
und Schutz-
impfung.

Zunächst ist das von *Pasteur* angegebene Verfahren zu besprechen, bei dem eine aktive Immunisierung der Tiere durch Einverleibung lebender abgeschwächter Kulturen des Rotlaufbazillus bezweckt wird. *Pasteur* hatte gefunden, daß der Rotlauferreger in seiner Virulenz für Schweine dadurch dauernd abgeschwächt werden kann, daß er mehrfach durch den Kaninchenkörper geschickt wird, und daß sich andererseits eine Virulenzhöhung durch Taubenpassagen erzielen läßt. Er injizierte zunächst ein schwach virulentes Vaccin, das er durch Züchtung aus dem Kaninchenkörper gewann, und 10—12 Tage später das stark virulente Taubenvaccin. Die geimpften Tiere erwiesen sich als immun. Dem *Pasteurschen* Impfverfahren kommt zweifellos eine bedeutende Wirksamkeit zu; das ist besonders in Ungarn durch sehr umfangreiche Schutzimpfungen bewiesen worden, bei denen die Mortalität der geimpften Tiere nur etwa 1% gegenüber 20% bei den ungeimpften Schweinen betrug. Wenn in Frankreich und Deutschland weniger günstige Erfahrungen erzielt wurden, so liegt dies nach Untersuchungen von *Schütz* und *Voges* daran, daß die durchschnittlich feineren Rassen, die in den letztgenannten Ländern gezüchtet werden, auch für die schwachvirulente Kultur des Vaccin I viel empfänglicher sind, als die derben Landschweine Ungarns. Der Hauptnachteil der *Pasteurschen* Methode liegt darin, daß ein lebender Impfstoff zur Verwendung kommt und daß infolgedessen eine Verschleppung der Erreger stattfindet, die nicht immer unbedenklich ist.

Bei uns wird heute der aktiven Immunisierung nach *Pasteur* ein kombiniertes Immunisierungsverfahren vorgezogen, dessen Prinzip von *Lorenz* ausgebildet wurde. Dieser Forscher behandelt Pferde mit Rotlaufkulturen längere Zeit systematisch vor und gewinnt auf diese Weise ein hochwertiges Serum, mit dem er bei den zu impfenden Schweinen zunächst eine passive Grundimmunität erzeugt. Ungefähr 5 Tage, nachdem den Tieren 1 ccm des Serums auf 10 kg Gewicht subkutan injiziert wurde, oder auch gleichzeitig mit der Serum-

injektion, aber an getrennter Körperstelle, wird ihnen 0·25—1·0 *ccm* Aufschwemmung einer lebenden Kultur des Rotlaufbazillus eingespritzt. Acht Tage darauf wird zur Erhöhung der Immunität die Kultur allein injiziert. Der Impfschutz dauert etwa 6 Monate und kann durch spätere Kulturinjektionen beliebig verlängert werden. Die Resultate der *Lorenz*schen Methode sind ausgezeichnet. Nach einer großen Sammelstatistik, die *Joest* und *Helpers* über 217376 Impfungen aus den Jahren 1897 bis 1899 geben, gingen 0·042% der Tiere infolge der Impfung und weitere 0·058% später trotz ihr an Rotlauf zugrunde. Auch dieses Verfahren arbeitet mit lebender Kultur, es hat aber dem *Pasteur*schen gegenüber, abgesehen von den geringeren Impfverlusten, den Vorteil, daß es auch in Beständen angewendet werden kann, in denen bereits Rotlauf ausgebrochen ist. Durch die Seruminjektion wird eine Einverleibung fertiger Schutzstoffe bewirkt; die Immunität tritt infolgedessen sofort ein, während sie bei ausschließlich aktiver Immunisierung erst nach etwa 1 Woche ausgebildet ist. Die Einverleibung hochwertigen Serums allein genügt nicht zur Erzielung einer längerdauernden Immunität, denn nach 2—3 Wochen ist sie bereits ganz erloschen. Rotlaufsera werden auch von anderen Seiten in den Handel gebracht, so z. B. von den Hoechst Farbwerken ein mit dem Namen „Susserin“ bezeichnetes Präparat. Polyvalente Sera, d. h. solche, die durch Vorbehandlung der Tiere mit verschiedenen Rotlaufstämmen hergestellt werden, haben keine große Bedeutung, weil die Erreger des Rotlaufs nicht erhebliche immunisatorische Differenzen aufweisen und daher durch ein Serum annähernd gleich beeinflußt werden.

Serum-
therapie.

Dem hochwertigen Rotlaufserum kommen auch nicht unbedeutende Heilwirkungen zu; es kann selbst bei vorgeschrittenen Krankheitsfällen, in genügenden Mengen angewendet, den Tod der Tiere verhindern.

Die Wertbestimmung der Sera geschieht nach *Marx* am zweckmäßigsten an grauen und weißen Mäusen. Die Einzelheiten der Prüfung sind in den amtlichen Prüfungsvorschriften in folgender Weise normiert:

Das Serum muß mindestens 100 A. E. in einem Kubikzentimeter enthalten und ist als diesen Anforderungen genügend anzusehen, wenn es in seiner Schutzwirkung nicht hinter der des Standardserums zurückbleibt. Als Standardserum wird ein Serum verwendet, das in der Regel in der Menge von 0·01 *ccm* eine Maus von 15 g Gewicht gegen die eine Stunde später nachfolgende intraperitoneale Einspritzung von $\frac{1}{100}$ *ccm* einer 24stündigen virulenten Rotlaufkultur zu schützen vermag. Die Mindestvirulenz dieser Kultur wird an weißen Mäusen durch intraperitoneale Einspritzung von Verdünnungen der Bouillonkultur mit physiologischer Kochsalzlösung bestimmt. Die verschiedenen Dosen werden stets in derselben Flüssigkeitsmenge (0·3 *ccm*) je drei Mäusen eingespritzt, wie es das nachstehende Protokoll zeigt:

Injizierte Menge der 24stündigen Bouillonkultur				Maus a	Maus b	Maus c
$\frac{1}{1000}$ <i>ccm</i> = 0·3 <i>ccm</i> einer 300 fachen Verdünnung				+ 5. Tg.	+ 4. Tg.	+ 6. Tg.
$\frac{1}{3000}$ " = 0·3 " " 900 " "				+ 5. "	+ 4. "	+ 4. "
$\frac{1}{10000}$ " = 0·3 " " 3000 " "				+ 4. "	+ 5. "	+ 5. "
$\frac{1}{30000}$ " = 0·3 " " 9000 " "				+ 5. "	+ 7. "	+ 6. "
$\frac{1}{100000}$ " = 0·3 " " 30000 " "				+ 7. "	+ 8. "	+ 6. "
$\frac{1}{300000}$ " = 0·3 " " 90000 " "				+ 8. "	+ 6. "	+ 9. "

Die Virulenz muß mindestens so hoch sein, daß nach Einspritzung von $\frac{1}{100000}$ bis $\frac{1}{30000}$ der Tod der Tiere an Rotlauf etwa nach 5—7 Tagen erfolgt.

Der Prüfungsversuch ist in folgender Weise auszuführen: Es werden zwei Prüfungsreihen angesetzt, eine mit Standard-Serum (von 100 I. E.), das bei jeder Prüfung frisch gelöst wird, und eine zweite mit dem zu prüfenden Rotlaufserum. Von jedem Serum erhalten je zwei (zusammen zwölf) Mäuse subkutan folgende Serum-

0·005 = 0·5 einer Mischung von 1 *ccm* d. Serumverd. 1 : 50 + 1 *ccm* phys. Kochsalzlg.
 0·008 = 0·5 " " 1·6 " " " 1 : 50 + 0·4 " " "
 0·01 = 0·5 von " " " 1 : 50
 0·015 = 0·5 einer Mischung von 0·6 " " " 1 : 10 + 1·4 " " "
 0·02 = 0·5 " " 0·8 " " " 1 : 10 + 1·2 " " "
 0·03 = 0·5 " " 1·2 " " " 1 : 10 + 0·8 " " "

Eine Stunde nach der Einverleibung des Serums wird diesen Mäusen ebenso wie zwei unbehandelten Kontrollmäusen $\frac{1}{100}$ ccm 24stündiger Bouillonkultur virulenter Rotlaufereger in die Bauchhöhle eingespritzt. Bei regelrechtem Verlauf der Versuchsreihen müssen die Kontrolltiere in zweimal 24 Stunden, spätestens in dreimal 24 Stunden sterben. Außerdem müssen von den mit Standardserum behandelten Tieren diejenigen, welche die kleineren Serummengen eingespritzt erhalten haben, mit einer Verzögerung von einigen Tagen eingehen, während die mit den größeren Mengen des Standardserums (meist von 0.01 ccm an) behandelten Tiere leben bleiben sollen. Die eingegangenen Tiere werden zerlegt, um festzustellen, ob etwa interkurrente Krankheiten als Todesursache vorliegen. Die Beobachtung der Versuchstiere dauert acht Tage. Der Prüfungsabschluß findet am 9. Tage statt. Ist das zur Prüfung gestellte Rotlaufserum ebenfalls 100fach, so muß die zweite Versuchsreihe einen der ersten Versuchsreihe vollständig parallelen Verlauf zeigen. Sterben von dieser Reihe noch Tiere mit höheren Serumdosen, als bei der ersten Prüfungsreihe, so ist der Prüfungsversuch zu wiederholen. Zeigt sich bei der Wiederholung das gleiche Verhalten, so ist das Serum als nicht vollwertig zu bezeichnen.

Die Arsenobenzole (Salvarsan, Neosalvarsan, Kupfer-, Silber-Salvarsan) entfalten, wie *Bierbaum* in *Ehrlichs* Institut feststellte, eine nicht unerhebliche Wirkung auf die Rotlaufbazillen. *F. Leupold* zeigte allerdings, daß diese Wirkung keine echt chemotherapeutische ist, sondern nur eine wesentlich entwicklungshemmende, die den Tod der Tiere um 5–6 Tage, verglichen mit den Kontrollen, verzögert, aber nur ganz ausnahmsweise zur Heilung führt.

Chemotherapeutische
Versuche.

Literatur.

- Löffler*, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, 1885.
Lydtin und *Schottelius*, Rotlauf der Schweine. Wiesbaden 1885.
Voges und *Schütz*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 28.
Preis, Rotlauf der Schweine. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle* u. *v. Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 6, 1912.
Pasteur, Compt. rend. de l'Acad., 1882–1883.
Lorenz, Zeitschr. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde, 1892 u. 1893. — Arch. f. Kinderheilk., Bd. 18. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 13 u. 20.
Hess u. *Guillebeau*, Schweizer Archiv f. Tiermedizin, Bd. 28, 1886.
Bang, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, 1891.
Schütz, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, 1885–1886.
Voges, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 22.
Marx, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1907.
Nocard, Revue vétér., 1902.
Emmerich u. *di Mattei*, Fortschritte der Medizin, 1887 u. 1888.
Joest, Schweinerotlauf. Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*, Bd. 2. Jena, G. Fischer, 1909. — Schweinerotlaufvaccin. Ebenda, Bd. 1, 1908.
Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wund- und Infektionskrankheiten des Menschen, 1884. — Experim. etc. Studie über Schweinerotlauf, Erysipeloid und Mäusesepsis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 63, 1909.
Hutyra u. *Marek*, Spez. Pathologie u. Therapie der Haustiere. 4. Aufl., Bd. 1. Jena, G. Fischer, 1913.

36. VORLESUNG.

Ulcus molle.

Wesen der
Krankheit.

Der weiche Schanker ist ätiologisch von der syphilitischen Infektion, mit dem er früher von den Unitaristen zusammengeworfen wurde, scharf zu trennen. Diese Lehre von der dualistischen Auffassung beider Infektionen ist heute allgemein anerkannt. Das Ulcus molle ist schon seit langer Zeit durch erfolgreiche Verimpfung an einem und demselben Individuum als eine lokal bleibende Erkrankung festgestellt worden im Gegensatz zum Ulcus durum, das bekanntlich den Primäraffekt der luetischen Allgemeininfektion bildet. Autoinokulationen gelangen im Gegensatz zum Ulcus molle bei der syphilitischen Initialsklerose nicht. Nicht nur mit dem eitrigem Sekret des Ulcus molle, sondern auch mit dem Inhalt der geschwollenen schmerzhaften Drüsen läßt sich die Krankheit auf andere Individuen übertragen.

Als Erreger dieser Infektionskrankheit, deren Übertragung übrigens nicht selten mit Luesinfektion zusammen erfolgt („Chancre mixte“ der französischen Autoren), wurde im Jahre 1889 von *Ducrey* ein kettenbildender Bazillus festgestellt, den später *Unna* und *Krefting* näher studiert und eingehend beschrieben haben. Die Kultur dieses Bazillus gelang zuerst *Lenglet*.

Verlauf.

Der Verlauf der Infektion läßt sich am besten bei experimenteller Impfung verfolgen. In der Nähe der Impfstelle entwickeln sich schon nach 12 bis 24 Stunden kleine rote Flecken, die nach 1—2 Tagen zunächst in kleine Pusteln übergehen. Bald wird der Inhalt eitrig, und das Bläschen platzt. An seiner Stelle bildet sich ein kleines rundes oder längliches Geschwür, das wie mit einem Loch-eisen ausgeschlagen erscheint. Solche Bläschen entwickeln sich gleichzeitig oder im Anschluß an das erste häufig in größerer Anzahl, um bei weiterer Ausbreitung konfluierende landkartenähnliche Geschwürsflächen zu hinterlassen. Der Grund der Geschwüre ist mit weißen Auflagerungen bedeckt, während die Ränder leicht gerötet und unterminiert sind. Bei der Palpation fühlen sich die Ränder und der Grund des Ulkus weich an. Die Geschwürsfläche sondert ein reichliches eitrig-seröses Sekret ab, das während der ersten Wochen sehr infektiös ist, im Stadium der Rückbildung aber an Infektiosität verliert. Nach einigen Wochen tritt unter geeigneter Behandlung Heilung ein, indem die Geschwürsfläche sich mit Granulationen bedeckt und unter Hinterlassung einer Narbe allmählich verschwindet. Die geschwollenen Drüsen gehen fast immer in Erweichung und Eiterung über und brechen häufig nach außen durch.

Die Infektion erfolgt unter natürlichen Verhältnissen beim Geschlechtsakt, und zwar fast stets an den Genitalien. Es müssen Schrunden, kleine Wunden oder Epitheldefekte vorhanden sein, damit die Infektion haftet.

Der
Ducreysche
Bazillus.

Die Krankheit wird durch den **Ducreyschen Bazillus** (*Streptobacillus ulceris mollis*) hervorgerufen. Exzidiert man kleine Stückchen der Haut vom Rande des Geschwürs und stellt aus ihnen nach geeigneter

Härtung Schnitte her, so lassen sich mit Hilfe einer der Universal-färbungsmethoden (s. Anhang) in dem mit Leukozyten durchsetzten Gewebe kleine, schlanke Bazillen nachweisen, die häufig in Ketten angeordnet liegen und daher als Streptobazillen bezeichnet werden (Taf. 42, Fig. 1 u. 2). Auch in Ausstrichpräparaten, die aus der Tiefe des Geschwürs hergestellt sind, können die Bazillen, meist in kurzen Ketten aneinander gelagert, nachgewiesen werden. Die Stäbchen sind unbeweglich, bilden keine Sporen und färben sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben, allerdings nicht leicht, sondern erst nach Verwendung konzentrierter Lösungen, dagegen nicht nach Gram. Sie zeigen auf künstlichen Nährböden häufig Polfärbung und neigen zur Bildung von Involutionsformen.

Die Bazillen sezernieren stark chemotaktisch und nekrotisierend wirkende Stoffe; sie liegen nur zu Beginn der Infektion extrazellulär und werden sehr bald von Eiterzellen aufgenommen. Der Eiter der zerfallenen Drüsen ist relativ wenig infektiös, weil die Mehrzahl der durch die polynukleären Leukozyten aufgenommenen Streptobazillen abstirbt, wogegen die Gewebsmassen vom Rande der Eiterhöhle infektiös sind.

Die Versuche, den Bazillus zu züchten, sind nicht immer erfolgreich, denn er vermehrt sich nicht auf den gewöhnlichen Nährböden, sondern nur dann, wenn ihm Blut oder menschliches oder tierisches, nicht geronnenes Serum für das Wachstum zur Verfügung steht. Viele der mikroskopisch im Sekret des Ulcus molle nachweisbaren Bazillen sind offenbar schon abgestorben, denn die Zahl der Kolonien pflegt auch dann nicht sehr groß zu sein, wenn reichlich Streptobazillen in dem Aussaatmaterial vorhanden sind. Am besten eignen sich zur Züchtung Menschen- oder Kaninchenblutagar. Bei reichlicher Aussaat von Material auf der Oberfläche dieser Nährböden entwickeln sich kleine, runde Kolonien ungefähr von der Größe der Influenza- oder Gonokokkenkolonien mit einem glatten oder leicht gezackten Rand. Sie konfluieren fast nie (Taf. 42, Fig. 3) und lassen sich in toto auf dem Nährboden verschieben. Durch Klatschpräparate kann man am Rande der Kolonien lange Ketten der Bazillen nachweisen (Taf. 42, Fig. 4). Hat man einmal Kulturen erhalten, so lassen sie sich meist leicht und ohne Virulenzverlust fortzüchten, wenn man die Überimpfungen in Zwischenräumen von einigen Tagen vornimmt. Die Streptobazillen sind gegen Desinfektionsmittel und physikalische Einflüsse recht empfindlich. Sie sterben z. B. in Sublimatlösungen 1:2000 in wenigen Minuten ab und werden durch Temperaturen von 40° C schon in einigen Stunden sicher abgetötet.

Übertragungen der Streptobazillen auf Tiere ergeben negative Resultate mit Ausnahme der Versuche an Affen und Katzen. Bei diesen Tierarten entwickeln sich nach Einverleibung der Reinkultur in die Haut typische Geschwüre, in denen die Bazillen mikroskopisch und durch die Kultur nachweisbar sind. Einige Forscher haben auch mit Kulturen, die mehrmals auf künstlichen Nährböden umgezüchtet waren, erfolgreich am Menschen weiche Schanker erzeugt. Man ist deshalb berechtigt, die Streptobazillen *Ducreys* als die alleinigen Erreger des Ulcus molle zu betrachten.

Seit der Entdeckung der *Spirochaeta pallida* durch Schaudinn ist auch auf das Vorhandensein von Spirochäten im Sekret und Gewebe der weichen Schanker naturgemäß besonders geachtet worden. Die

Vorkommen
von Spiro-
chäten im
Schanker-
sekret.

Spirochaeta pallida wird nur gefunden, wenn gleichzeitig Lues vorliegt und also eine Induration der anfänglich weichen, durch den Streptobazillus verursachten Schanker erfolgt. Dagegen ist die *Spirochaeta refringens*, die ja häufig neben der *Spirochaeta pallida* vorkommt, auch neben dem *Bacillus Ducrey* in weichen Schankern gefunden worden. Als ätiologisch mitbeteiligt am Zustandekommen des Krankheitsprozesses dürfen aber auf Grund unserer heutigen Kenntnisse diese Spirochäten nicht betrachtet werden, sondern sie sind nur als saprophytisch in den offenen Geschwüren wuchernde Parasiten aufzufassen. Nur bei den sog. phagedänischen Schankern sind offenbar Spirochäten ähnlich den bei der *Plaut-Vincent*schen Angina gefundenen ätiologisch mitbeteiligt.

Immunität.

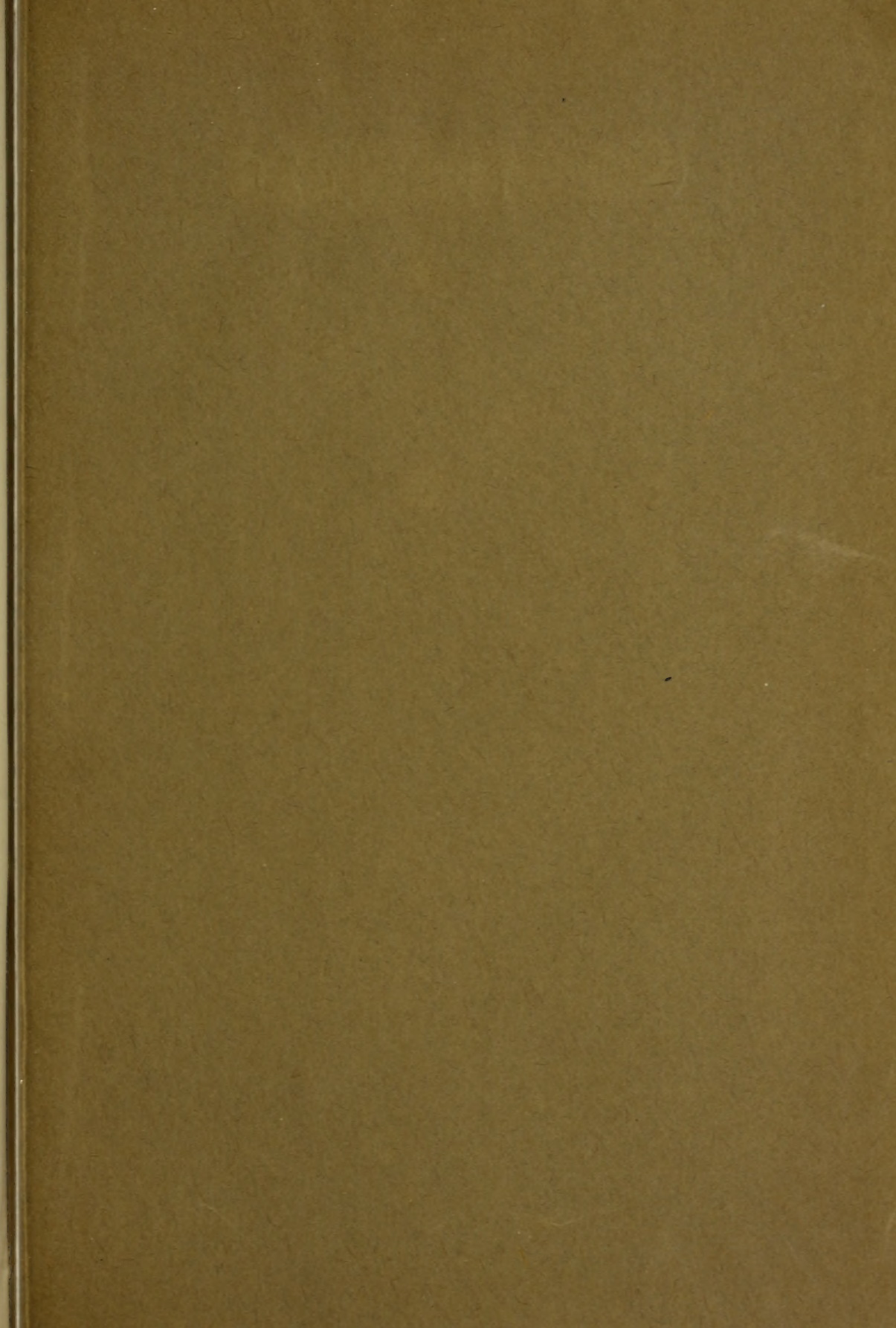
Eine natürliche Immunität gegen den Erreger des weichen Schankers scheint ebenso wenig vorzukommen, wie eine erworbene. Nicht nur sind bei einem und demselben Menschen während längerer Zeit fortlaufende künstliche Übertragungen mit Entwicklung typischer weicher Schanker auf einer anderen Körperstelle möglich, sondern es kann auch nach Abheilung eines Ulkus jederzeit zu einer Neuinfektion an derselben Stelle kommen. Deshalb müssen die *Ulcera molli*a, um Übertragungen auf andere Körperstellen zu verhüten, stets mit Schutzverbänden bedeckt werden.

Der Bazillus wurde außer bei den mit *Ulcus molle* behafteten Personen bisher nie gefunden. Er hält sich außerhalb der Geschwüre und Drüsen nur kurze Zeit lebensfähig. Indirekte Übertragungen durch infizierte Gegenstände und Wäsche gehören jedenfalls zu den Seltenheiten.

Beim gesunden Menschen kommen in den Geschlechtswegen Streptobazillen vor, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem *Ducrey*schen Bazillus haben, aber nicht pathogen sind.

Literatur.

- Stein, *Ulcus molle*. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
 Ducrey, Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1889.
 v. Zeissl, Über den *Ducrey*schen Bazillus, den Erreger des venerischen Geschwüres. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 31, 1902.
 Unna, Der Streptobazillus des *Ulcus molle*. Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. 14, 1892.
 Tomaszewski, Bakteriologische Untersuchungen über den Erreger des *Ulcus molle*. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 42, 1903.
 Schaudinn, Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 1905. — Deutsche med. Wochenschr., 1905.
 Wolff & Mulzer, Lehrb. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten, 2. Aufl. Stuttgart, F. Enke, 1914.



UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY

**THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW**

Books not returned on time are subject to a fine of 50c per volume after the third day overdue, increasing to \$1.00 per volume after the sixth day. Books not in demand may be renewed if application is made before expiration of loan period.

5m-2,'44(9258s3)

6738333



3 1378 00673 8333

QR175

K79

v.1

1919

Stae

Kolle, W.

Die experimentelle bakteriologie... von Kolle und Hetsch. 5. Aufl.

65732

65732

